

## 8. AKUTE KOMPLIKATIONEN UND SUPPORTIVE MASSNAHMEN (MIT AUSNAHME VON INFEKTIONEN UND GVHD)

**Autoren:** Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen, Essen; Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Tübingen; Dr. med. Arne Brecht, Wiesbaden; Dr. rer. med. Henry Buhk, Hamburg; Dr. med. Irina Burlakova, Wiesbaden; Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg; PD Dr. rer. medic Claudia Langebrake, Hamburg; Dr. med. Andrea Petermann-Meyer, Aachen; Dr. phil. Frank Schulz-Kindermann, Hamburg; PD Dr. med. Gernot Stuhler, Wiesbaden; Prof. Dr. med. Dominik Wolf, Bonn.

*Version 1, Stand Juni 2016*

### 8.1 Akute nicht-hämatologische Organtoxizitäten

#### 8.1.1 Hepatische und gastrointestinale Frühkomplikationen nach allogener Stammzelltransplantation (mit Ausnahme von GvHD und Infektionen)

##### 8.1.1.1 Definition

Frühkomplikationen nach allogener Stammzelltransplantation treten per definitionem bis Tag +100 nach Stammzell-Infusion auf. Die Leber und der gastrointestinale Trakt sind dabei häufig von Nebenwirkungen betroffene Organe.

**Man unterscheidet verschiedene Ursachen hepatischer und gastrointestinaler Nebenwirkungen:**

1. direkt durch die Chemo- und/oder Strahlentherapie induzierte Nebenwirkungen (in der Regel vor dem Engraftment auftretend)
2. infektiologische Komplikationen [s. Kapitel 6. Infektionsprophylaxen und Therapie] und
3. immunologische Nebenwirkungen [s. Kapitel 9. GvHD-Prophylaxe und Therapie].

##### 8.1.1.2 Pathophysiologie

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation lassen sich verschiedene und pathophysiologisch eng miteinander verzahnte Prozesse definieren. Zunächst führt die Konditionierung mit einer Ganzkörper-Bestrahlung oder hochdosierter Chemotherapeutika zu einer direkten Schädigung der wichtigen Barriere-Organen (z.B. Darm), was zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems mit Makrophagen und Granulozyten führt. Diese Konditionierungs-induzierte Entzündung spielt auch eine zentrale Rolle als Trigger der akuten GvHD (aGvHD), wobei dadurch insbesondere Mechanismen der sterilen Inflammation getriggert werden, die dann sekundär im Darm durch Transit von mikrobiellen Bestandteilen der Darmflora infolge der gestörten Barriere auch infektiologische Komplikationen hervorrufen können. In der weiteren Folge kommt es dann zur Rekrutierung von T-Zellen des Spenders, die in diesem entzündlichen Mikromilieu aktiviert werden und Empfänger-Antigene erkennen. Dies führt zur Amplifikation einer Entzündungsreaktion, die klinisch Zeichen einer aGvHD haben kann. Häufig treten aber auch Toxizitäten an Leber und Darm ohne nachfolgende aGvHD auf.

##### 8.1.1.3 Klinische Bilder

*Gastrointestinale Nebenwirkungen (ohne akute GvHD)*

#### **Mukositis/Enteritis**

Insbesondere unter intensiven myeloablativen Konditionierungsregimen (s. Konditionierungs-Leitlinie) und immunsuppressiver Therapeutika wie Methotrexat kommt es regelhaft zu teilweise drastischen Schleimhautschädigungen im Mundbereich, sowie in den restlichen Darmabschnitten. Dies tritt meist am oder wenige Tage nach dem Transplantationstag mit Beginn der Neutropenie-Phase auf und heilt in der Regel mit hämatopoietischer Regeneration wieder ab. Die orale Mukositis verursacht neben Schmerzen (insbesondere beim Schlucken), der Unfähigkeit Nahrung zu sich zu nehmen und oralen Blutungen in schweren Fällen auch Dyspnoe bis hin zu Erstickungssymptomen. Die Mukositis der Darmschleimhaut (Enteritis) verursacht häufig

Diarrhoen, kann aber auch bis hin zum paralytischen Subileus/Ileus und in seltensten Fällen zur Perforation führen. Allgemein steigt mit der gestörten Barrierefunktion des Darms das Infektions- und Sepsisrisiko.

**Nausea/Erbrechen**

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen ist eine sehr häufige akute Toxizität der Transplantationskonditionierung und der im Rahmen der Konditionierung applizierten Medikamente (Beispiel Immunsuppression) [s. Kapitel 8.2.1 Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen].

**Gastrointestinale Blutungen**

Die Kombination von Schleimhautschädigungen der Mundschleimhaut und des Darmes bei zeitgleich bestehender Thrombopenie führt häufig zu Schleimhautblutungen und selten zu Hb-wirksamen Darmblutungen. Begleitenden Gerinnungsstörungen z.B. unter ATG-Therapie oder auch im Rahmen einer Sepsis begünstigen das Auftreten von Blutungskomplikationen.

**Akutes Abdomen**

Infolge der schweren Darmschädigung vor allem bei myeloablativen Konditionierungen kann zur Durchwanderungspéritonitis mit Zeichen des akuten Abdomens führen. Sehr selten treten auch Perforationen im Rahmen der akuten gastrointestinalen Darmtoxizität auf, die eine akute chirurgische Intervention mit hoher Mortalität notwendig machen können.

**Infektionen**

Die gestörte Darmbarriere infolge der Mukositis führt zur bakteriellen Translokation und Bakteriämien, die in der Phase der Neutropenie und durch die zeitgleich begonnene Immunsuppression zu Fieber mit SIRS und Sepsis führen kann [s. auch Kapitel 6. Infektionsprophylaxen und Therapie].

*Hepatische Komplikationen (ohne akute GvHD)*

**Sinusoidales Obstruktives Syndrom (SOS)/Veno-Occlusive Disease (VOD)**

Ein partieller bis kompletter Verschluss der kleinen Lebervenen wird als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) oder Veno-Occlusive Disease (VOD) bezeichnet und ist eine gefürchtete Komplikation, die in ihrer schweren Form in über 80% der Fälle letal verläuft. Die Diagnose dieser schwerwiegenden Komplikation basiert auf klinischen Kriterien wie Gewichtszunahme und schmerzhafte Hepatomegalie. Laborchemisch ist die Erhöhung des Bilirubin ein Kriterium. Man unterscheidet die sogenannten Seattle-Kriterien von den Baltimore-Kriterien, die auf Erhöhung des Bilirubins von 2 bzw. 5 mg/dl Hepatomegalie oder Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Gewichtszunahme von 2 bzw. 5% und bei den Baltimore-Kriterien auch Aszites basierend. Zur Diagnosesicherung müssen nach den Seattle-Kriterien zwei von drei Kriterien innerhalb der ersten 20 Tage nach Transplantation eintreten, bei den Baltimore-Kriterien muss es eine Hyperbilirubinämie sowie mindestens 2 von 3 der anderen Faktoren bis zum Tag 21 nach Stammzelltransplantation vorliegen [s. Tabelle 1].

**Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose sinusoidales obstruktives Syndrom (SOS) bzw. veno-occlusive disease (VOD)**

<b>Seattle Kriterien</b>	<b>Baltimore Kriterien</b>
Bilirubin $\geq$ 2 mg/dl	Bilirubin $\geq$ 2 mg/dl
Hepalomegalie oder Schmerzen im rechten oberen abdominellen Quadranten	Hepatomegalie (schmerzhaft)
> 2% Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention	5% Gewichtszunahme
	Aszitis
<b>Diagnose:</b> 2 von 3 Kriterien innerhalb von 20 Tagen nach Stammzelltransplantation	<b>Diagnose:</b> Hyperbilirubinämie plus mind. 2 von 3 anderen Kriterien innerhalb von 21 Tagen nach Stammzelltransplantation

Differentialdiagnostisch sollten andere Ursachen wie GvHD, Sepsis oder biliäre Obstruktionen oder medikamenten-induzierte Cholestase oder Leberinfiltrierende Prozesse ausgeschlossen werden. Eine Doppler-Untersuchung sollte routinemäßig durchgeführt werden, um frühzeitig eine pathologische Veränderung der Perfusionsverhältnisse zu erkennen. Eine transjuguläre Leberbiopsie bei Vorliegen von Thrombozytopenie kann für die Diagnosesicherung hilfreich sein und kann vor allen Dingen die VOD gegenüber der GvHD abgrenzen, ist jedoch nicht zwingend für die Diagnose erforderlich. Valide, sensitive und spezifische Labormarker für die Diagnose und Prognose der VOD fehlen. Ein normalwertiger Antithrombinplasmaspiegel hat einen hundertprozentigen, negativen, prädiktiven Wert für die VOD, während ein erhöhter Plasmaspiegel vom Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1) nützlich für die Diagnose des sinusoidalen obstruktiven Syndroms/veno-occlusive Disease gegenüber anderen Leberdysfunktionen sein kann.

Ein prognostisch wichtiger Faktor ist das Vorhandensein von Multiorganversagen, welches mit einer hohen Mortalität einhergeht. Die VOD wird klassifiziert in **mild**, welches gewöhnlich keine spezifische Therapie benötigt und generell reversibel ist; **moderat**, welches in der Regel Schmerzmittel und Diuretika erfordert; und **schwer**, welches eine spezifische und intensive Therapie erfordert. Prädiktive Zeichen zur Einschätzung eines letalen Verlaufs ist der Bilirubinwert. Ein Anstieg auf über 10 mg/dl ist signifikant mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Andere Zeichen des klinischen Progresses sind Multiorganversagen mit Nierenversagen, was eine Hämodialyse erfordert, Pneumonitis, Enzephalopathie oder globale Herzinsuffizienz. Ein weiteres Charakteristikum ist die oft refraktäre Thrombozytopenie. Risikofaktoren, die das Auftreten des sinusoidalen obstruktiven Syndroms/veno-occlusive Disease begünstigen, sind in Tabelle 2 aufgelistet [modifiziert nach Dalle et al. 2016].

#### **Tabelle 2: Risikofaktoren für eine VOD**

- Leberfunktionsstörung
- Leberfibrose
- fortgeschrittenes Alter
- vorherige Bestrahlung der Leber
- vorherige Stammzelltransplantation
- vorherige Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin
- chronische Hepatitis C-Infektion
- Hormonbehandlung mit Norethisterone
- Hochdosis Chemotherapie (mit Busulfan, Cyclophosphamid oder TBI)
- allogene Stammzelltransplantation
- unverwandter oder mismatch Spender

#### **8.1.1.4 Therapie**

##### **Wichtige Eckpfeiler der Therapie sind supportive Maßnahmen wie**

- Erhaltung des intravasalen Volumens und der renalen Perfusion
- Blutzellersatz
- Albumin oder colloidalen Lösung bei Patienten mit schwerer Hypalbuminämie
- therapeutische Parazentese bei ausgeprägtem Aszites
- Hämodialyse oder Hämofiltration bei ausgeprägtem Flüssigkeitsoverload oder zunehmendem Multiorganversagen
- in ausgewählten Fällen kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden

##### *Medikamentös:*

Die effektive Substanz Defibrotid wird intravenös in der Dosierung 6,25 mg/kg alle 6 Stunden für mind. 21 Tage gegeben. Die Behandlung soll fortgeführt werden, bis die Zeichen der schweren VOD abklingen. Defibrotid ist ein Polydesoxyribonucleotid mit Adenosin Rezeptor-Agonist Aktivität. Es zeigt Wirkung auf die endotheliale Zellfunktion z.B. durch Freisetzung von Prostanoiden, Anstieg von Tissue Plasminogenaktivator und Abfall des Inhibitors (PAI-1) sowie der Inhibition von thrombininduzierter Thrombozytenaggregation und Hemmung von Leukozytenadhäsion an Endothelzellen. Daher hat Defibrotid eine endothelprotektive Wirkung sowie eine antithrombotisch-hämolytische Aktivität ohne eigene antikoagulative Aktivität und ist deshalb auch nicht mit einem schweren Blutungsrisiko behaftet und in der Regel gut tolerabel. In der Pädiatrie hat eine randomisierte Studie zur Prophylaxe der VOD eine 40-prozentige Reduktion der VOD am Tag 30 gegenüber einer nicht-Prophylaxe-Kontrolle gezeigt. Phase-II-Studien bei Erwachsenen zeigen einen Benefit für Defibrotid in der Behandlung der schweren SOS/VOD. Mit über 30% kompletten Remissionen und einer Überlebenschance von 50% am Tag 100. Andere therapeutische Versuche wie niedrig molekulares Heparin,

Ursodiol, Prostaglandin oder N-Acetylcystein oder Pentoxifyllin haben keinen signifikanten Nutzen gezeigt und können daher nicht empfohlen werden.

### **Anstieg der Leberwerte (Transaminasen, Bilirubin)**

Eine medikamenteninduzierte Leberschädigung mit Anstieg der Transaminasen in der ersten Woche nach der Transplantation ist häufig. Schwere medikamenteninduzierte Leberschädigungen mit Leberversagen sind jedoch selten. Wichtig ist, behandelbare und potentiell bedrohliche Ursachen (z.B. Infektion, hyperakute GvHD, virale Genese oder Sepsis) auszuschließen. Neben den in der Konditionierung verwendeten Medikamenten führen Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren, MTX und antimykotische Prophylaxen mit Azolen häufig zum Anstieg der Leberwerte. Hierbei kann neben dem Anstieg von Transaminasen häufig auch eine medikamenteninduzierte Cholestase beobachtet werden. Die Bedeutung der totalen parenteralen Ernährung als Ursache eines Anstiegs von Bilirubin mit alkalischer Phosphatase und Gamma-GT ist nicht sicher belegt, wird aber oft diskutiert. Es gilt auch anzumerken, dass das Ausmaß hepatischer Toxizität auch von der Grunderkrankung abhängt. Beispielweise zeigen Patienten mit Myelofibrose, die ein hohes Maß an extramedullärer Blutbildung zum Zeitpunkt der Konditionierung haben, häufig einen Anstieg der Leberwerte, insbesondere des Bilirubins unter bzw. kurz nach der Konditionierung.

### **Infektionen**

Infektionen können als virale Hepatitis zu Leberwerterhöhungen führen. Deshalb gilt es bei unklarem Anstieg der Leberwerte in der akuten Phase nach der Transplantation hepatotrope Virusinfektionen auszuschließen (Hepatitis B und C, EBV, CMV, fakultativ unter anderem Varicella zoster, HHV6). Auch Pilzinfektionen (z.B. hepatoilienale Candidiasis) können zur Erhöhung der Leberwerte führen.

### **Eisenüberladung**

Eisenüberladung, hauptsächlich durch häufige Erythrozytentransfusion bedingt, kann zu progredienten Dysfunktionen von Herz, Leber und Endokrinum führen. Einzelne Studien haben auch ein vermehrtes Infektrisiko nach Stammzelltransplantation bei Eisenüberladung beschrieben. Es gibt jedoch bisher, außer Studien zur Thalassämie, keine Daten, die die Rolle der Eisenüberladung nach Transplantation für spätere Kardiomyopathie oder Leberfibrose beschreiben.

Trotz fehlender prospektiver Studien wird empfohlen, bei transfusionsabhängigen Patienten vor geplanter Stammzelltransplantation das Speichereisen niedrig zu halten und bei hohem Speichereisen nach Stammzelltransplantation das Ferritin unter 1000 ng/l zu halten.

Die Therapie der Wahl nach Transplantation ist die Aderlasstherapie (6 mg/kg alle 14 Tage soweit es der Hämoglobinwert es zulässt). Neuere medikamentöse Ansätze kommen auch in Betracht: Deferoxamin (40 mg/kg), ein Chelatbildner, muss kontinuierlich s.c. oder i.v. appliziert werden und kann zu Netzhautschäden und Hörverlust führen. Deferiprone (75 - 100 mg/kg/Tag) kann oral verabreicht werden. Hauptnebenwirkungen sind Übelkeit, abdominelle Schmerzen sowie Arthropathie. Selten (1%), jedoch schwerwiegend, ist die Agranulozytose. Deferasirox (10 - 40 mg/kg/Tag) muss nur einmal täglich verabreicht werden und hat vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen. Es kann hier auch zur Verschlechterung der Nierenfunktion und zu Transaminasenanstieg kommen. Deferasirox ist nach allogener Stammzelltransplantation effektiv und mit den oben beschriebenen Nebenwirkungen als weitgehend sicher getestet.

#### **8.1.1.5 Prophylaktische Maßnahmen**

### **Monitoring**

Eine tägliche Visite mit Anamnese und klinischer Untersuchung des Abdomens und der MSH sind KMT-Standard. Dazu gehört auch die tägliche Bestimmung der wichtigsten Inflammationsparameter der Leberwerte (Transaminasen, AP, gGT, Bilirubin). Bei unklarem Anstieg der Leberwerte sollte eine Abdomensonographie erfolgen (Ausschluss Cholestase, Aszites, fokaler Leberläsionen und möglicher Perfusionsveränderungen der Lebervenen und/oder der Pfortader). In seltenen Fällen sind eine Computertomographie (CT) oder MRT-Untersuchung indiziert.

Bei schwerer enteraler Mukositis mit Ileus/Subileus hilft ebenfalls der Ultraschall das Ausmaß der Darmwandverdickungen und das Peristaltikverhalten einzuschätzen. Bei akutem Abdomen muss entweder ein Abdomen-Übersichtsröntgen oder eine CT des Abdomens zum Ausschluss von freier Luft und Abszessen erfolgen.

### **Prä-Transplantations Work-up**

Patienten mit erhöhten Leberwerten, insbesondere mit Bilirubinerhöhungen haben ein erhöhtes TRM-Risiko. Es gilt, die Ursachen der Leberwerterhöhungen differentialdiagnostisch zu erfassen und, wenn möglich, vorab zu beheben. Eine manifeste Leberzirrhose stellt in der Regel eine Kontraindikation zur Transplantation dar.

Bei Diarrhoen gilt es vor allem, infektiologische Ursachen zu erfassen und zu behandeln (mikrobiologisches und virologisches Work-up des Stuhls). Relevante gastrointestinale und hepatische Komorbiditäten werden im HCT-CI erfasst, um deren Einfluss auf das TRM-Risiko abschätzen zu können.

### **Orale Magen-Darm-Dekontamination und orale Ernährung**

Die orale Magen-Darm-Dekontamination führt zur Reduktion systemischer Infektionen und ist damit Standard. Inwieweit eine Mukosaprotektion vor Chemo- oder Bestrahlungstoxizität und einer späteren aGvHD dadurch ebenfalls gewährleistet wird, ist nicht eindeutig belegt. Neuere tierexperimentelle Daten suggerieren jedoch, dass durch die reduzierte Aktivierung von Mustererkennungsrezeptoren die Entzündung der Darmschleimhaut und damit der Trigger für eine spätere aGvHD reduziert werden kann. In diesem Zusammenhang sollte auch die Fortführung der oralen Ernährung gesehen werden, da diese möglicherweise die Aufrechterhaltung einer physiologischen mikrobiellen Flora unterstützt.

### **Urodesoxycholsäure (UDCA)**

Eine randomisierte Studie der Nordischen Transplantationsstudiengruppe konnte den Wert einer UDCA-Prophylaxe, in der Dosierung von 12 mg/kg/Tag vom Tag vor Konditionierungsstart bis d+90 nach der Transplantation appliziert, hinsichtlich einer reduzierten TRM-Rate und damit assoziiertem Anstieg des Gesamtüberlebens in der UDCA-Gruppe belegen. UDCA führt zu geringerer hepatischer Toxizität und niedrigeren Raten an akuter GvHD der Leber und des Darmes. Der Wirkmechanismus bleibt dabei unklar, jedoch ist die Therapie weitgehend nebenwirkungsfrei und kann damit klar empfohlen werden.

### **Leukovorin bei MTX-Gabe**

Die Gabe von Leukovorin (LV) am Tag nach der MTX-Gabe (d2/d4/d7 und evtl. d12) als systemisches Antidot kann empfohlen werden, da keine Nebenwirkungen der LV-Therapie bekannt sind.

### **Maßnahmen zur Mukositisprophylaxe**

Die Anwendung von Mundspüllösungen als MSH-Schutz ist nicht einheitlich geregelt und viele Zentren vertrauen eigenen Standards. Die Datenlage ist zu unzureichend, um hier eindeutige Empfehlungen geben zu können. Auch der Einsatz eines Soft-Lasers zur Mukositisprophylaxe ist nicht ausreichend durch Daten belegt, um dies als Routinemaßnahme empfehlen zu können.

#### **8.1.1.6 Therapie gastrointestinaler und hepatischer Toxizitäten**

Zentrales Element bei akuter hepatischer und/oder gastrointestinaler Toxizität ist das differential-diagnostische Work-up zur Erfassung potentiell beherrschbarer Probleme wie beispielsweise die Behandlung einer Clostridieninfektion bei Diarrhoen. Die symptomatische Therapie gastrointestinaler Mukositis erfordert häufig zur Schmerztherapie die intravenöse Gabe von Morphinen und eine voll parenterale Ernährung. Morphine wiederum fördern bei schweren Enteritiden die Entwicklung eines paralytischen Subileus/Ileus. Enteritis selbst kann Folge der chemotherapieinduzierten Toxizität, einer Darminfektion (z.B. Clostridien- oder CMV-Enteritis) oder einer schweren aGvHD sein. Im Falle einer unzureichenden Peristaltik und konsekutiv massiver Magenüberfüllung hilft häufig die Anlage einer Magensonde akute Beschwerden zu lindern. Zudem können prokinetische Substanzen wie beispielsweise Metoclopramid 4 x 20 mg i.v., Erythromycin 3 x 250 mg (vor allem bei Paralyse des oberen GI-Traktes) oder in schweren Fällen auch Neostigmin (0,5 - 1,5 mg i.v. oder als Perfuser) eingesetzt werden. Bei opioidinduzierter Darmparalyse kann zudem Methylnaltrexoniumbromid (8 - 12 mg s.c. je nach Gewicht) appliziert werden, jedoch ist die Indikation sehr streng zu stellen, da in einem Rote-Hand-Brief gastrointestinale Performanceen beschrieben wurden. Die bei schweren Mukositiden sich entwickelnde starke Halsschwellung mit der Gefahr einer Verlegung der Atemwege erfordert gelegentlich die Gabe antientzündlich und abschwellend wirkender Substanzen.

Im Falle eines Anstiegs der Leberparameter ist häufig keine eindeutige Ursache fassbar, sodass (wenn vertretbar) potentiell hepatotoxische Medikamente pausiert oder umgestellt werden (z.B. bei Hyperbilirubinämie unter Sandimmun-Umstellung auf Tacrolimus oder Wechsel der antifungalen Prophylaxe).

---

#### **Ausgewählte Literatur**

1. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol.* 2000;111:1122-1129.
2. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:157-168.
3. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1301-1309.

4. Cutler C, Kim HT, Ayanian S, et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1180-1185.
5. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:400-409.
6. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology.* 2010;51:1450-1460.
7. Nevill T, Tirgan MH, Deeg HJ, et al. Influence of post-methotrexate folinic acid rescue on regimen-related toxicity and graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:349-354.
8. Richardson PG, Ho VT, Cutler C, et al. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, current status of treatment, and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1. Suppl):S88-90.
9. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:135-138.
10. Sivgin S, Eser B, Bahcebasi S, et al. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2012;91:743-749.
11. Sorror ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:237-247.
12. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1589-1599.

## 8.1.2 Kardiale und pulmonale Komplikationen

### 8.1.2.1 Kardiale Komplikationen

Kardiale Erkrankungen wie Koronare Herzerkrankung (KHK) oder Herzrhythmusstörungen kommen in der Bevölkerung häufig vor.

Kardiale Komplikationen bei allogener (und autologer) Stammzelltransplantation sind jedoch als seltene Ereignisse beschrieben. In einer retrospektiven Untersuchung aus Michigan wurden majore und fatale kardiale Ereignisse nach allogener Stammzelltransplantation mit einer Inzidenz von 0,9% angegeben [1]. Diese ist jedoch bei zunehmendem Alter der Patienten höher einzuschätzen und liegt bei Patienten mit eingeschränkter linkventrikulärer Funktion über 10% [2].

Tonorezos et al. fanden in einer retrospektiven Untersuchung bei etwa 10% der Patienten während einer allogenen Stammzelltransplantation klinisch relevante Arrhythmien, die auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren [3]. Eine subklinische kardiale Toxizität findet sich in einem noch höheren Anteil der Patienten [4].

#### Prinzipiell können verschiedene kardiale Dysfunktionen auftreten:

- Störungen des Myokards (Ischämie, Anthrazykline, Infektionen)
- Störungen der Durchblutung (KHK, Anämie)
- Perikarditis (Infekte, Cyclophosphamid)
- Endokarditis (Infektionen)
- Arrhythmien (Ischämien, Infekte, medikamentöse NW)

#### Der Zeitpunkt der kardialen Schädigung lässt sich in vier Kategorien unterteilen:

##### 1. Prä-Transplant Faktoren

- Vorerkrankungen (KHK, Herzklappenveränderungen, Herzrhythmusstörungen)
- Erkrankungs-assoziiert (Herz-Amyloidose, Eisenüberladung)
- Therapie-assoziiert (Anthrazyklin-Therapie, Radiatio thorakal)

##### 2. Peri-Transplant Faktoren

- Mobilisierung
- Konditionierung
- Stammzellinfusion

##### 3. Frühe Komplikationen nach Transplantation

- Infektionen
- Multiorganversagen

##### 4. (Spät)Komplikationen

## 1. Prä-Transplant Faktoren

Zur Risikoeinstufung sollte vor geplanter Transplantation eine entsprechende kardiale Diagnostik erfolgen:

- Anamnese (Vorerkrankungen, kumulative Anthrazyklin-Dosis, Medikamente)
- Elektrokardiogramm (Arrhythmien, Ischämiezeichen, QT-Zeit)
- Herzultraschall (Myo-Endo-Perikariale Veränderungen)
- ggf. Herzbelastung (Stress-Echo bei Ischämiehinweis)
- ggf. Messung des N-terminal natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP)

Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren sollte die Indikation zur Stammzelltransplantation geprüft werden. In der Planung sollten zusätzliche kardiale Belastungen vermieden werden, z.B. thorakale Bestrahlung, Anthrazykline, Cyclophosphamid in der Konditionierung.

## 2. Peri-Transplant-Komplikationen

Begleitende Flüssigkeitsbilanzierung sollte bei allen Patienten erfolgen und ggf. sollten frühzeitig Diuretika eingesetzt werden. Auch die Verlängerung der Transfusionsdauer und ggf. die Splitting der Transfusion bei hohen Volumina stellen mögliche Optionen zur Prävention einer kardialen Dekompensation dar.

Insbesondere bei Kindern sollte eine Volumenbelastung von 10-15 ml/kg KG nicht überschritten werden [5].

### Medikamente

DMSO wird als Kryoprotektivum beim Einfrieren der (autologen) Stammzellen verwendet. Durch DMSO sind toxische Komplikationen in ca. 1,4% der Transplantationen beschrieben, wobei kardiovaskuläre Komplikationen den größten Anteil ausmachen [6]. Häufig werden kardiovaskuläre Reaktionen wie z.B. eine passagere Bradykardie durch einen vagalen Reiz ausgelöst. Die Häufigkeit der Komplikationen steigt mit der DMSO-Konzentration, die üblicherweise 10% beträgt und lässt sich ohne Veränderung des Engraftments durch Reduktion der Konzentration senken. Ggf. ist auch ein Splitten der Dosis bzw. der Transplantation auf z.B. 2 Tage möglich.

Cyclophosphamid birgt in hoher Dosierung kardiotoxische Risiken, die in einer Häufigkeit von 7-28% nach Infusion auftreten [7]. Als prognostischer Faktor konnte eine reduzierte LVEF < 50% identifiziert werden [8]. Diese sind in der Infusionsphase häufig Herzrhythmusstörungen. Ca. 5-16 Tage nach Infusion können sich jedoch eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion sowie ein Perikard Erguss als Folge einer toxischen Perimyokarditis einstellen [9]. Möglicherweise lässt sich die Akuttoxizität durch eine Dosisverteilung auf 2 Tagesdosen reduzieren [8].

Die Kardiotoxizität der Anthrazykline entsteht durch den Metabolismus und konsekutive Bildung freier Radikale, die zu einer Dysfunktion bzw. einem Untergang der Kardiomyozyten führt. Neben der akuten Toxizität, die sich überwiegend in Herzrhythmusstörungen, selten auch in akuter Herzinsuffizienz zeigt, besteht das größte kardiale Risiko in der Reduktion der linksventrikulären Funktion nach Erreichen der kumulativen Dosierungen [10].

Bei manifester Herzinsuffizienz ist eine auf den Leitlinien für Herzinsuffizienz basierende Therapie mit Beta-blockern, ACE-Hemmern sowie bei kardialen Ödemen oder einer pulmonalen Überwässerung eine Diuretika-Therapie indiziert.

### Bestrahlung

Mediastinale Bestrahlungen können zu Einschränkung der kardialen Funktionen bzw. Entwicklung einer Atherosklerose führen. Im Rahmen der Konditionierung führt die TBI selten allein zu akuten kardialen Komplikationen, kann jedoch die Toxizität anderer Faktoren verstärken.

## 3. Frühe Komplikationen nach Transplantation

### Infektionen/Sepsis

Eine prinzipiell reversible kardiale Beteiligung bei einer Sepsis bzw. einem septischen Schock bei intensivpflichtigen Patienten liegt etwa bei 40% und ist mit einer ca. 70%igen Mortalität behaftet.

Ätiologisch ist eine Zytokin-induzierte Kontraktilitätsminderung der Myozyten, z.B. TNF, für die eingeschränkte Myokardfunktion ursächlich. Wichtig bei Vorliegen einer Sepsis ist die schnelle Einschätzung der kardialen Funktion.

Steht bei erniedrigtem peripheren Widerstand die adäquate Volumentherapie und ggf. die Therapie mit vasostringierenden Katecholaminen (Noradrenalin) im Vordergrund, ist bei verminderter kardialer Pumpfunktion die Senkung der Vorlast sowie eine mechanische (IABP, Beatmung mit positivem PEEP) und medikamentöse (Dobutamin) Optimierung der ventrikulären Auswurfleistung indiziert [Übersicht siehe 11]. Frühzeitiger Kontakt zur intensivmedizinischen Abteilung ist ratsam.

### **Multiorganversagen (Multi-Organ Dysfunktions-Syndrom /MODS)**

Das MODS ist ein Versagen mehrerer Organsysteme als Folge unkontrollierter inflammatorischer Prozesse verschiedener Ursache wie z.B. Sepsis, idiopathisches Pneumonie Syndrom etc. [12]. Die Definition des Versagens eines Organsystems kann z.B. über den SOFA-Score erfolgen [13]. Die Behandlung sollte nach intensivmedizinischen Grundsätzen auf entsprechend eingerichteten Stationen stattfinden.

#### **8.1.2.2 Akute pulmonale Komplikationen**

Pulmonale Infiltrate sind die häufigsten Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation und sind für ca. die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Inzidenz wird mit 25-55% angegeben. Waren früher etwa 50% infektiöser Genese, besteht seit dem standardmäßigen Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika der Trend zu nichtinfektiösen Ursachen [14]. Die Ursachen der nichtinfektiösen Komplikationen sind größtenteils nicht bekannt. In neuester Zeit wird eine frühe GvHD diskutiert [14].

Aus historischen Gründen und der teilweise verschiedenen therapeutischen Optionen werden die verschiedenen Syndrome einzeln diskutiert.

#### **Capillary leakage-Syndrom (CLS) [15]**

Das CLS stellt eine schwere Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation dar. Die Inzidenz des CLS ist bei Fehlen etablierter Diagnosekriterien nicht sicher bestimmbar. Pathogenetisch wird eine Alteration der kapillären Endothelzellen durch verschiedene Noxen wie Medikamente oder bei Sepsis diskutiert. Das CLS entwickelt sich meist früh, in den ersten 15 Tagen nach Stammzelltransplantation. Als Risikofaktoren gelten der Einsatz von Zytokinen, insbesondere G-CSF, hohe kumulative Dosen der Chemotherapie vor Stammzelltransplantation sowie ein HLA-Mismatch. Auch die Gabe von Anti-Lymphozyten Globulinen kann zu einem CLS führen.

*Klinisch imponieren:*

- Nierenversagen (Urinbilanzierung, Bestimmung des Natrium im Urin, Sonographie der Nieren)
- Gewichtszunahme (> 3%/24 Stunden)
- generalisierte Ödeme, die nicht oder ungenügend auf eine Diuretikatherapie ansprechen

Sekundär entstehen Symptome durch die intravasale Hypovolämie und Hypalbuminämie wie Hypotonie, Tachykardie, prärenales Nierenversagen.

Differentialdiagnostisch sollte eine kardiale Ursache der Ödeme (UKG) oder ein primäres akutes Nierenversagen (Urinbilanzierung, Bestimmung des Natriums im Urin, Sonographie der Nieren) ausgeschlossen werden.

*Behandlung*

Es gibt keine spezifische Therapie des CLS. Empfohlen wird das Absetzen der Zytokine sowie eine restriktive Bilanzierung. Die Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden ergab widersprüchliche Ergebnisse und kann nicht generell empfohlen werden. Kasuistisch wird über eine erfolgreiche Behandlung mit VEGF-Antagonisten berichtet [16].

#### **Engraftment Syndrom (ES)**

Das Engraftment Syndrom beschreibt eine Konstellation aus:

- makulopapulösem Exanthem
- Fieber nicht-infektiöser Ursache sowie
- pulmonalen Infiltraten und/oder Hypoxämie

nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation [17,18]. Der Zeitpunkt des Auftretens ist typischerweise kurz vor oder mit Engraftment der Neutrophilen. Als Pathogenese wird eine massive Ausschüttung von Zytokinen durch die regenerierenden Neutrophilen vermutet [17,18]. Die Inzidenz variiert aufgrund fehlender, exakter Definitionskriterien in der Literatur bis zu 59%. In einer Studie zu allo-RIC wird die Inzidenz mit 10% beschrieben [19].

Diagnosekriterien variieren in den verschiedenen Publikationen [20]. Nach Schmid [21] sind dies:

##### **1. Beginn innerhalb von 7 Tage vor Neutrophilen-Engraftment**

##### **2. Präsentation von mindestens 2 der folgenden Symptome:**

- Fieber unklarer Genese > 38° C nach Ausschluss von infektiösen oder anderen Ursachen
- erythematöses Exanthem nicht medikamentös/toxischer oder viraler Ursache
- Gewichtszunahme ≥ 5% und Abfall des Albuminspiegels < 90% vom Vorwert vor Transplantation
- pulmon. Symptome mit Dyspnoe, Hypoxie und pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax.



Als Risikofaktoren sind beschrieben: Einsatz von GCSF, hohe Zahl CD34+ Zellen im Transplantat, rascher Leukozytenanstieg [21].

Die Therapie besteht in der Gabe von Methylprednisolon in einer Dosierung von 1-3 mg/kg KG für mindestens 3 Tage mit langsamer Reduktion der Dosis über eine Woche. Die prophylaktische Gabe von Steroiden scheint die Inzidenz des ES zu senken [20]. Eine Erholung ist innerhalb von 3 Tagen bei > 80% der Patienten zu erwarten. Eine erhöhte transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität wird widersprüchlich berichtet [19,21].

### **Idiopatisches Pneumonie-Syndrom (IPS)**

Das IPS ist eine weitere Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation. 2010 wurden von der American Thoracic Society folgende Definitionskriterien festgelegt [22]:

#### **1. Nachweis ausgedehnter alveolärer Affektionen**

- a. Multilobuläre Infiltrate in Röntgen-Thorax oder CT-Thorax
- b. Symptome einer Pneumonie (Husten, Dyspnoe, Tachypnoe)
- c. Pathologischer pulmonaler Funktionstest
  - Neue oder progrediente restriktive Veränderungen
  - Zunehmende alveoläre-arterielle Sauerstoff- Differenz

#### **2. Ausschluss von Infektionen des unteren Respirationstraktes durch bronchoalveoläre Lavage**

- Mikroskopie z.A. von CMV-Einschlüssen oder Pneumocystis jirovecii (PJP)
- Routine Kulturen (Bakterien, Pilze, Viren)
- direkte Fluoreszenz-Antikörper gegen: CMV, RSV, HSV, VZV, Influenza- Virus, Parainfluenza-Virus, Adenovirus und andere
- PCR-Untersuchung auf: Humane Metapneumonievirus, Rhinovirus, Coronavirus, HHV6, Chlamydien, Mycoplasmen, Aspergillus spec.
- Serum Galaktomannan-Test (ELISA) gegen Aspergillus spec.
- Ausschluss einer Herzinsuffizienz, akuten Nierenversagens, iatrogenen Flüssigkeitsüberladung als mögliche Ursache der pulmonalen Dysfunktion.

Diese ausgedehnte Infektdiagnostik hilft okkulte Infektionen auszuschließen, die in einer retrospektiven Untersuchung in > 50% der Patienten mit diagnostiziertem IPS gefunden wurde und sich negativ auf die Prognose auswirken [23]. Das IPS entwickelt sich typischerweise in den ersten 120 (üblicherweise 14-90) Tagen nach Stammzelltransplantation [14,24,25]. Die Inzidenz wird mit 3-15%, die Mortalität mit 60-80% angegeben [14].

Risikofaktoren für das Entstehen eines IPS sind: Myeloablative Konditionierung, Spenderwahl und Anzahl der Mismatches, vorherige Stammzelltransplantation, Alter > 40, TBI in der Konditionierung sowie akute GvHD Grad II-IV [14,25,26].

#### *Behandlung*

An vorderster Stelle steht die supportive Therapie: ausreichende Oxygenierung, ggf. maschinelle Beatmung (negativ prognostischer Faktor [26]) sowie Prophylaxe von (pulmonalen) Infektionen. Zusätzlich wird die Gabe von Kortikosteroiden empfohlen (2 mg/kg KG) [14,27]. Ein klinisches Ansprechen nach Kortikosteroiden wird in einer Untersuchung mit 18% angegeben [27]. Die zusätzliche Gabe von TNF-alpha Blockern (Etanercept) erbrachte in einer prospektiv randomisierten Studie keinen Vorteil [28].

### **Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH)**

Die DAH ist eine schwerwiegende, nicht infektiöse Komplikation nach Stammzelltransplantation. Die Definition umfasst [29]:

- akute Hypoxie/Atemnot
- neue alveoläre Infiltrate im Röntgen-Thorax
- zunehmend blutigere Aliquots in der Bronchoalveolären Lavage (4 Proben nach Instillation von je 20 ml warmer Kochsalz-Lösung)
- Ausschluss einer infektiösen Ursachen (neg. BAL-Proben auf Bakterien, Pilzen und Viren)

Die berichtete Inzidenz der DAH liegt zwischen 1 - 5% nach autologer Stammzelltransplantation sowie 3 - 7% nach allogener Stammzelltransplantation. Die Pathogenese der DAH ist nicht bekannt. Vermutet wird eine immunologische Antwort auf die Verletzung alveolärer Epithelien, z.B. durch Chemotherapeutika oder Infektionen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten beträgt 19 (5 - 34) Tage nach Stammzelltransplantation [29]. Als Risikofaktoren sind höheres Alter, allogenes Transplantat, myeloablative Konditionierung sowie schwere akute GvHD beschrieben [30]. Die Behandlung beinhaltet die supportive Therapie mit restriktiver Flüssig-

keitsbilanzierung, Elektrolytausgleich, frühe invasiver Beatmung und adäquate Oxigenierung sowie eine prophylaktische Antibiose. Zur Optimierung der Hämostase werden Thrombozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren appliziert. Weiterhin wird standardmäßig hochdosiert Methylprednisolon (250 mg - 2000 mg/Tag) appliziert, die Wirkung ist jedoch nur marginal [29,30].

---

### Literatur

- 1 Murdych T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota 1977–1997. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:283-287.
- 2 Qazilbash MH, Amjad AI, Qureshi S, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with low left ventricular ejection fraction. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1265-1270.
- 3 Tonorez ES, Stillwell EE, Calloway JJ, et al. Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1212-1216.
- 4 Roziakova L, Bojtárova E, Mistrik M. et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clinl Cancer Res.* 2012;31:13.
- 5 <http://www.pei-muster-gebrauchs-fachinformation-autologe-stammzellen>
- 6 Windrum P, Morris TCM, Drake MB, et al. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:601–603.
- 7 Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 (Supplement 7):vii155–vii166.
- 8 Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991;9:1215-1223.
- 9 Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* 1981;141:758-763.
- 10 Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2011;7:214–220.
- 11 Francisco J, Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev.* 2011;7:163–183.
- 12 Singer M. Management of multiple organ failure: guidelines but no hard-and-fast rules. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41 Suppl. A:103–112.
- 13 Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–710.
- 14 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.
- 15 Nürnberger W, Willers R, Burdach S, Göbel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 1997;74:221-224.
- 16 Yabe H. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab (letter). *Blood.* 2010;115:2723-2724.
- 17 Speizer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893-898.
- 18 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.
- 19 Gorak E, Geller N, Srinivasan R, et al. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence and effect of survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:542-550.
- 20 Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18:349-354.
- 21 Schmid I, Stachel D, Pagel P, et al: Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:438-444.
- 22 Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: Idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care.* 2011 183:1262–1279.
- 23 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.
- 24 Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1601-1606.
- 25 Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, et al. Risk factor analysis of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:38–41.
- 26 Fukuda T, Hackmann RC, Guthrie KA, et al. Risks and outcome of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;102:2777-2785.
- 27 Tizon R, Frey N, Heitjan DF, et al. High-dose corticosteroids with or without etanercept for the treatment of idiopathic pneumonia

syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1332-1337.

28 Yanik GA, Horowitz MM, Weisdorf DJ, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:858-864.

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

30 Majhail NS, Parks K, DeFor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection- associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: Related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1038-1046..

## 8.1.3 Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM), nephrologische und neurologische Komplikationen

### 8.1.3.1 Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie

Die transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM) ist eine Komplikation nach allogener SZT mit multifaktorieller Pathogenese. Sie zeichnet sich aus durch Thrombopenie, hämolytische Anämie und Erythrozytenfragmentation auf dem Boden von Endothelschäden. Die typischen histologischen Merkmale einer TAM sind Gefäßwandverdickung, Endothelzellschwellung bzw. Ablösung der Endothelzellen von der Basalmembran und Bildung von Mikrothromben, die Arteriolen und Kapillaren verlegen können. TAM kann sowohl in einer milden, selbstlimitierenden Variante verlaufen als auch in einer unkontrollierten, fulminanten Erkrankung mit Multiorganversagen (Polyserositis, pulmonale Hypertonie, gastrointestinale oder ZNS-Symptome, Nierenversagen). Patienten mit TAM haben eine deutlich höhere Mortalität als die Patienten ohne TAM (43,6% vs. 7,8%,  $p < .0001$ ).

#### Inzidenz

Eine TAM entwickelt sich in 7-15% nach allogener SZT.

#### Risikofaktoren

- Ganzkörperbestrahlung
- GvHD-Prophylaxe mit Calcineurin-Inhibitoren, insb. in Kombination mit m-TOR Inhibitoren
- HLA-mismatch bei allogener Stammzelltransplantation
- GvHD
- Infektionen (Aspergillus-, CMV- oder Adenovirus)

#### Pathogenese

Die Pathogenese der TAM ist multifaktoriell: Neben direkter Endothelschädigung durch Konditionierung und Medikamente spielen auch freigesetzte Zytokine, mikrobielle Abbauprodukte und Komplementaktivierung eine Rolle.

#### Differentialdiagnosen

- TTP: Im Gegensatz zur klassischen TTP zeigt sich bei TAM selten eine ADAMTS13-Aktivität unter 10% vom Normwert.
- HUS: (1. typisches HUS oder Diarrhöe-assoziiertes (D+HUS) in Zusammenhang mit Infektionen durch Shiga- oder Verotoxin-produzierende E. coli oder Shigella-Stämme, 2. atypisches HUS assoziiert mit einer defekten Regulation der Komplementaktivierung).
- DIC/Koagulopathie
- Vaskulitis, Nierenerkrankungen mit Proteinurie

#### Prognosefaktoren

Als ungünstige, prognostische Faktoren wurden ein frühes Auftreten (vor Tag +120), Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren sowie eine Nieren- oder ZNS-Beteiligung identifiziert. Ebenso ist eine Proteinurie ( $> 30$  mg/dl) mit gleichzeitiger Komplementaktivierung (erhöhtes sC5b-9) mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert [1]. Bei diesen Patienten lag das 1-Jahresüberleben  $< 20\%$ .

#### Klinik

Meistens zeigt sich eine TAM etwa um den Tag+60, frühestens tritt sie bereits am Tag+4, jedoch auch bis zu 2 Jahre nach SZT auf:

#### TAM- Varianten

1. Calcineurin-Inhibitor-assoziierte TAM ist definiert als MAHA mit oder ohne Nephro- oder Neurotoxizität. Meistens zeigt sich diese TAM-Variante früh nach SZT. Nach Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren ist die Erkrankung reversibel und die Prognose gut.
2. TAM ohne Toxizität eines Calcineurin-Inhibitors:
  - a. TAM mit dem Bild eines hämolytisch-urämischen Syndroms, primärer Nierenschädigung, häufig mit Oligurie oder Anurie, Hypertonie, MAHA und Thrombopenie
  - b. fulminante, multifaktorielle TAM, häufig sehr früh nach SZT, mit Nierenversagen, Hypertonie, ZNS-Symptomen, MAHA und Thrombopenie sowie assoziiert mit GvHD, viralen oder mykotischen Infek-

tionen; in solchen Fällen ist die Prognose aufgrund schlechten Therapieansprechens ungünstig.

### **Diagnostische Kriterien einer TAM**

Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network consensus [2]:

1. Erythrozytenfragmentierung und 2 Fragmentozyten pro Gesichtsfeld im Blutabstrich
2. Erhöhter Serum-LDH-Wert
3. Zweifacher Kreatinin-Anstieg und/oder neurologische Symptome
4. Direkter und indirekter Coombs-Test – negativ

International Working Group of the EBMT [3]:

1. Fragmentozytenanstieg im peripheren Blut > 4%
2. Thrombopenie < 50 x 10<sup>9</sup>/L oder Abfall der Thrombozyten > 50%
3. Plötzlicher und bedeutender LDH-Anstieg
4. Hb-Abfall oder steigende Bluttransfusionsfrequenz
5. Niedriger Haptoglobinwert im Serum

### **TAM-Surveillance**

Regelmäßige Kontrollen der Calcineurin-Inhibitor-Blutspiegel, von LDH und Kreatinin. Bei V.a. TAM -Kontrolle von Fragmentozyten im Blutaussstrich, Haptoglobin und Coombs-Test.

### **TAM-Therapie**

1. Sofortiges Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren und Umstellung der immunsuppressiven Medikation (z.B. auf Steroide, Mycophenolat)
2. Plasma-Austausch (ca. 35% Ansprechen)
3. Medikamente mit möglicher Wirksamkeit: Defibrotide, Eculizumab (Komplement-C5-Antikörper), Rituximab, monoklonale Antikörper gegen Interleukin-2 Rezeptor oder TNF

### **8.1.3.2 Akute renale Komplikationen**

Nachdem sich zunehmend auch ältere und/oder polymorbide Patienten einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation unterziehen, gewinnen auch renale Komplikationen an Bedeutung. Insbesondere ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus auf die Nierenfunktion zu achten. Schwere Nierenfunktionseinschränkungen finden sich bei zwischen 5 und 65% der Langzeitüberlebenden nach allogener SZT [4].

### **Pathophysiologie**

Pathophysiologisch können prärenale, renale und postrenale Formen/Ursachen der transplantationsassoziierten Niereninsuffizienz unterschieden werden.

#### **Prärenal**

- Exsikkose bei
  - unzureichender Flüssigkeitszufuhr
  - Erbrechen/Diarrhoe
  - akuter GVHD (Darm, Haut mit Blasenbildung)
  - Polyurie bei Hypercalcämie
- Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)
- Hepatorenales Syndrom bei SOS (sinusoidal obstruction syndrome)
- Capillary Leak Syndrome

#### **Renal**

- Glomerulär
  - sekundäre membranöse Glomerulopathie bei soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen
  - sekundäre Minimal-Change-Glomerulopathie bei T-Zell-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen, Thymomen, und soliden Tumoren
  - sekundäre fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)
  - bei Plasmazellerkrankungen
  - unter Pamidronat-Therapie

- AL-Amyloidose bei multiplem Myelom (primäre Amyloidose)
- sekundäre membranproliferative Glomerulopathie bei CLL
- Leichtkettennephropathie
- Tubulo-interstitiell
  - akute Tubulusnekrose: bei Sepsis oder medikamentös-toxisch (z.B. Pentostatin)
  - interstitielle Fibrose: medikamentös (Cyclosporin A)
  - renale Tumordinfiltration bei Lymphomen und Leukämien
  - Leichtkettennephropathie
  - tubuläre Obstruktion bei Myelomniere („Castnephropathie“), Tumorlysesyndrom (Uratnephropathie, Kalzium-Phosphat-Ablagerungen)
  - akute interstitielle Nephritis (BK-Virus Nephropathie, Adenoviren - Typ 35)
  - Tubulopathien

#### Postrenal

- Obstruktion der ableitenden Harnwege
  - Blutkoagel (hämorrhagische Cystitis)
  - intraabdominelle Tumore (z.B. Lymphom)

#### Klinisches Bild medikamentös-toxischer Nierenschäden

- akutes Nierenversagen (z.B.: Cyclosporin A, Aminoglykoside, Amphotericin B, Cephalosporine, Röntgenkontrastmittel)
- Nephritisches Syndrom (z.B.: Furosemid, Cotrimoxazol, Allopurinol)
- Nephrotisches Syndrom (z.B.: Sirolimus)
- Flüssigkeitsretention (z.B.: Opiate, Cyclophosphamid, Paracetamol)
- Polyurie (z.B.: Noradrenalin, Amphotericin B, Gentamycin)

#### Therapieprinzipien

- adäquates Flüssigkeitsmanagement
- Vermeidung von nephrotoxischen Substanzen, soweit möglich
- Nierenersatzverfahren

#### Spezielle Krankheitsbilder

##### BK/Adenovirus-assoziierte Nephropathie

Polyoma und Adeno-Viren scheinen nur bei immunsupprimierten Patienten Nierenerkrankungen auszulösen. So kommt es bei 4 bis 8% der Nierentransplantierten zu einer Polyomavirus-Nephropathie.

*Therapie:* Primär sollte die immunsuppressive Therapie, soweit vertretbar, reduziert werden. Eine spezifische antivirale Therapie mit z.B. Cidofovir ist bei fraglicher Wirksamkeit und erheblicher Nephro- und Myelotoxizität nicht generell zu empfehlen.

##### Tumorlysesyndrom

Tumorzelllyse führt zur Freisetzung intrazellulärer Elektrolyte wie Phosphat und Kalium und von weiteren Stoffwechselprodukten, wie Purinen, die über Xanthin zur Harnsäure und schließlich Allantoin abgebaut werden.

#### Prophylaxe und Therapie einer Uratnephropathie

- adäquate Hydrierung vor und während der Chemotherapie (Diurese 100 - 150 ml/h)
- Gabe von Xanthinoxidasehemmern (Allopurinol 600-900 mg/Tag) bereits 3 - 5 Tage vor Beginn der Chemotherapie
- i.v. Gabe von rekombinanter Urikase (Rasburikase 0,15-0,20 mg/kg KG i.v.) in Kombination mit i.v. Hydrierung

#### 8.1.3.3 Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen können das zentrale Nervensystem, das periphere Nervensystem, die neuromuskuläre Übertragung, aber auch das Muskelsystem betreffen und werden bei bis zu 60% der Patienten beobachtet, häufig im Zusammenhang mit einer Graft-versus-Host-Erkrankung [5].

Die pathogenetischen Grundlagen der neurologischen Komplikationen nach SZT sind multifaktoriell (medikamentös-toxisch, Auto-/Alloimmunmechanismen, Infektionen, mikroembolische Ereignisse, Blutungen).

Bei den Störungen des peripheren Nervensystems handelt es sich in der Mehrzahl um Polyneuropathien, die vorwiegend in der Frühphase nach HSCT auftreten, gefolgt von Myopathien und myasthenen Syndromen. Die post-HSCT-Myasthenia gravis ist eine seltene Spätkomplikation [5]. In wenigen Fällen wurde auch eine chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) in Zusammenhang mit GvHD beobachtet [6].

Bei Komplikationen, die das zentrale Nervensystem betreffen, handelt es sich u.a. um Infektionen, Blutungen, Leukenzephalopathie, demyelinisierende Erkrankungen, Lokalrezidiv der Grunderkrankung, Mitbeteiligung des Zentralnervensystems bei GvHD. Bei Auftreten neurologischer Symptome sollte eine fachneurologische Mitbeurteilung inklusive bildgebender Diagnostik und gegebenenfalls eine Lumbalpunktion erfolgen.

### Risikofaktoren für die Gefährdung cerebraler Strukturen

- höheres Lebensalter
- intrathekale Verabreichung von Zytostatika
- Toxizität von Zytostatika (konventionelle Chemotherapie, z.B. mit Methotrexat, Konditionierung vor Stammzelltransplantation)
- Immunmodulatoren im Rahmen der GvHD-Prophylaxe (Cyclosporin-A, Steroide), Anti-Infektiva (Voriconazol), Opiate
- Schädelradiatio, Meningeosis leucaemica oder Hyperleukozytose mit cerebralen Durchblutungsstörungen
- Kreislaufinstabilität mit Gefahr der zerebralen Hypoxie
- metabolische Entgleisungen (Hyponatriämie, Hypo-/Hyperglycämie, Hypomagnesiämie, Urämie)

**Tabelle1 Häufigste neurologische SZT-Komplikationen (außer GvHD und Infektionen)**

	Akuter Beginn	Subakuter Beginn	Chron. Verlauf
Toxizität nach Radiatio	Akute Enzephalopathie nach Radiatio: Kopfschmerzen, Übelkeit, Lethargie	Somnolenzsyndrom nach Radiatio: Übelkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Ataxie	Kopfschmerzen, cerebrale Krampfanfälle, Sehstörungen, neuropsychische Defizite, Wachstumsstörungen
Toxizität nach Zytostatika (v.a. MTX i.th.)	Arachnoiditis: Hirndruckzeichen, Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen	Motorische Dysfunktion: Myelopathie Schwäche, Paraplegie, toxische Enzephalopathie	Nekrotisierende Leukenzephalopathie, Neuropsychologische Defizite
Cerebrovasculäres Geschehen	TIA / Apoplex / intracerebrale Blutungen, subdurale und epidurale Hämatome sowie Subarachnoidalblutungen: Paresen, Amaurosis, Hirnnervenausfälle, Sprechstörungen		Defektheilung nach Blutung
Metabolische Entgleisungen	Hypoglykämischer Schock: Kaltschweißigkeit, Eintrübung, Bewusstlosigkeit	Elektrolytstörungen: Eintrübung, Krampfanfälle	





toxische und autoimmune Polyneuropathien unterschieden.

Vaskulitische Neuropathien sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems, bei denen es durch entzündliche Veränderungen der Vasa nervorum zu einer Nervenschädigung kommt. Man unterscheidet isolierte Vaskulitiden des peripheren Nervensystem (nicht systemische vaskulitische Neuropathien) und Neuropathien bei systemischen Vaskulitiden oder Kollagenosen. Vaskulitische Neuropathien können auch infektiös, parainfektiös oder paraneoplastisch auftreten.

#### **Behandlung des Schmerzes und Erhalt von Kraft und Mobilität:**

- Mittel gegen neuropathische Schmerzen
- immunmodulierende Therapien (Steroide, Azathioprin, Cyclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolat, Rituximab)
- intravenöses Immunglobulin
- Plasmapherese
- Physio- und Ergotherapie

#### *Myopathien*

Myopathien sind definiert als Erkrankungen der Skelettmuskulatur. Kardinalsymptom ist die Muskelschwäche. Die Schwäche kann die Muskeln der Augen, des Gesichts, der Arme, Beine, Rumpf, des Rachens und der Atmung betreffen. Andere Muskelkrankheiten können mit Schmerzen, Krämpfen und Steifheit einhergehen. Diese Symptome sind unspezifisch. Am häufigsten sind Myopathien Folge einer hochdosierten Steroidbehandlung.

#### *Diagnostik*

- Bestimmung der Kreatinkinase (CK) im Blut (kein Hinweis auf den Grund des Zelluntergangs; Faustregel: CK über 1000 U/l (normal < 180 U/l) deutet auf eine primär myogene Ursache hin)
- Elektromyographie (EMG): Myopathien zeigen ein charakteristisches EMG-Muster, ohne dass daraus die Ursache der Erkrankung hervorgeht
- Kernspintomographie (MRT): häufiger Muskelödem-Nachweis
- Muskelbiopsie (aus dem betroffenen Extremitätenmuskel, aber ohne komplette Parese)

#### *Behandlung*

- z.B. internistisch-medikamentöse Therapie bei endokriner Myopathie
- Eliminierung des auslösenden Agens bei toxischer Myopathie
- Substitution fehlender Stoffwechselprodukte bei metabolischer Myopathie
- immunsuppressive Medikamenten
- intravenöse Immunglobulin-Gabe
- Physiotherapie

#### *Myasthene Syndrome*

Post-HSCT-Myasthenia gravis ist eine seltene Spätkomplikation mit Störung der Signalübertragung vom Nerven auf den Muskel. Es handelt sich bei der Myasthenie um eine Autoimmunkrankheit mit einer Reduktion von Anzahl und Funktion der Acetylcholin-Rezeptoren. Die Folge sind unzureichende Signale zur Muskelkontraktion und eine Muskelschwäche.

#### *Klinik*

Herabhängen des Augenlides, Doppelbilder, Schluck- und Sprechprobleme, Atembeschwerden (generalisierte Myasthenie) oder Befall nur der Augenmuskeln (okuläre Myasthenie).

Zusammen mit der Myasthenie können andere Autoimmunkrankheiten auftreten. Am häufigsten sind dies Schilddrüsenerkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen

#### *Diagnostik*

Nachweis der Acetylcholin-Rezeptoren-Antikörper, neurophysiologische Untersuchung, insbesondere das Einzelfaserelektromyogramm (Einzelfaser-EMG oder Single-Fiber-EMG). Hierbei wird die Signalübertragung auf einzelne Muskelfasern untersucht.

#### *Behandlung*

Anwendung von Cholinesterase-Inhibitoren (Mestinon), immunmodulierenden Medikamenten (Steroide, Az-

athioprin, Mycophenolat, Cyclosporin), Plasmapherese, IVIG.

### **Demyelinisierende Erkrankungen**

Selten und relativ spät (2 -12 Monate) nach allogener SZT

#### 1. Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)

- a. inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré Syndrom-GBS)
- b. akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM),

sind wahrscheinlich immunologisch bedingte, entzündliche Erkrankung des ZNS oder des peripheren Nervensystems, wobei sowohl die motorischen als auch die sensiblen Nerven beteiligt sind.

*Auslöser:* in 60 - 70% der Fälle ein akuter Infekt entweder des oberen Respirations- oder des Gastrointestinaltraktes (z.B. Campylobacter jejuni, CMV, etc.).

*Pathogenese:* Infiltration des Nervengewebes durch Lymphozyten und Makrophagen, die eine Zerstörung des Myelins (umhüllende Struktur der Nervenfasern) zur Folge haben [9].

#### *Symptome*

- nach proximal fortschreitend, symmetrisch, begleitet von einer Hypo- oder Areflexie
- Sensibilitätsstörungen
- in der Regel peripher beginnende, akut auftretende progrediente schlaffe Paresen
- Mitbeteiligung der Hirnnerven und des autonomen Nervensystems
- myalgieforme Schmerzen typisch

#### *Diagnostik*

- Nachweis einer zytalbuminären Dissoziation im Liquor (Eiweißerhöhung im Liquor ohne Pleozytose)
- elektrophysiologischen Zeichen einer Demyelinisierung und axonalen Schädigung [10]
- histologischer Nachweis einer Demyelinisierung

#### *Therapie*

Steroide, Rituximab, IVIG

#### *Prognose*

Die Mortalität liegt bei 5 - 15%. In den meisten Fällen kommt es zur langsamen Rückbildung (Wochen bis Jahre) von Paresen und Sensibilitätsstörungen. Ca. 20% der Patienten behalten neurologische Defizite. In ca. 3% kommt es nach Jahren zu einem Rezidiv.

#### 2. Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei der PML handelt es sich um eine durch das JC-Virus (Gattung der Polyomaviren) hervorgerufene Krankheit des Zentralnervensystems. Die Erkrankung ist akut und schreitet progredient voran. Sie ist charakterisiert durch multiple Störungen von Motorik und Sensorik und kommt praktisch ausschließlich bei Menschen mit abgeschwächtem Immunsystem (z.B. nach Stammzelltransplantation, Organtransplantationen, AIDS, MS-Immuntherapie) vor. Die Prognose ist gegenwärtig schlecht. Wenn es nicht gelingt, die Funktion des Immunsystems adäquat zu verbessern, führt die PML innerhalb von durchschnittlich 3 - 20 Monaten zum Tod.

#### *Klinik*

Visuelle Ausfälle, Demenzen, Paralyse, epileptische Anfälle. Symptome zeigen sich abhängig von der Lokalisation der Herde (Aphasie bei Lokalisation im Sprachzentrum, Gefühlsstörungen beim Befall der sensiblen Bahnen, feinmotorische Störungen und Lähmungen bei Beteiligung der motorischen Bahnen, Hemianopsie bei einem Befall der Sehbahn).

#### *Histologie*

Entzündliche Entmarkung mit perivaskulärer Leukozyteninfiltration, ausgeprägte Polymorphie der infizierten Gliazellen, bizarre, vergrößerte Astrozyten, Mikroglia- und Makrophagenaktivierung, Viruspartikel in Oligodendroglia (immunhistochemischer JC-Virus-Nachweis oder Nachweis von JC-Virus-Genom in der In-situ-Hybridisierung), Inflammation ist normalerweise gering.

#### *Therapie*

Die momentan effektivste Behandlung der PML sind Maßnahmen zur Wiederherstellung der Immunkompetenz (Absetzen der Immunsuppression). Eine kausale Behandlung der PML existiert nicht. Zur Wirkung einiger Medikamente wurden Einzelfallberichte oder kleine Fallserien publiziert (zum Beispiel Foscarnet,

Cytosin-Arabinosid, Cidofovir, Interferon, Kortison), deren Überprüfung an größeren Patientenkollektiven aber enttäuschend verlief.

## Literatur

- 1 Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*. 2014;124:645-653.
- 2 Ho VT, Cutler C, Carter S, 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;11:571-575.
- 3 Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007;92:95-100.
- 4 Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:223-229.
- 5 Koeppen S, Thirugnanasambanthan A, Koldehoff M. Neuromuscular complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2014;22:2337-2341.
- 6 Cocito D, Romagnolo A, Rosso M, Peci E, Lopiano L, Merola A. CIDP-like neuropathies in graft versus host disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20:1-6.
- 7 Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*. 2010;133:2852-2865.
- 8 Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, DeAngelis LM. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J Neurooncol*. 2012;110:251-256.
- 9 Hadden RD, Gregson NA. Guillain-Barré syndrome and *Campylobacter jejuni* infection. *Symp Ser Soc Appl Microbiol*. 2001;30:145S-1454S.
- 10 Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;45:133-139.

## 8.1.4 Hämolysische Komplikationen und Blutgruppeninkompatibilität

### 8.1.4.1 Einleitung

Hämolysische Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation können verschiedene Ursachen haben. Unterschieden werden immunvermittelte oder mikroangiopathisch bedingte hämolysische Reaktionen. Letztere werden im Unterkapitel 1.3 dieser Leitlinie behandelt. Die Mehrheit der immunvermittelten hämolysischen Reaktionen wird durch alloreaktive Antikörper gegen Antigene auf Erythrozyten im Zusammenhang mit Blutgruppeninkompatibilitäten beobachtet. Daneben gibt es noch autoimmunologisch vermittelte Hämolysen, die durch Medikamente, Infektionen, paraneoplastisch aber auch durch eine Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) ausgelöst werden können.

### 8.1.4.2 Blutgruppeninkompatibilität

Die Blutgruppenantigene (ABO, Rh, Jk, usw.) werden unabhängig von den HLA-Molekülen vererbt. Für eine hämolysische Reaktion nach Stammzelltransplantation sind hauptsächlich die ABO-Antigene verantwortlich, aber es werden auch Reaktionen basierend auf Rh, Jka, Kidd und Lewis Blutgruppenantigenen beschrieben. Bei 30 - 40% der allogenen Stammzelltransplantationen liegt Inkompatibilität im ABO-System zwischen Spender und Empfänger vor [1]. Eine Blutgruppeninkompatibilität stellt für die Transplantation an sich keine Hürde dar und führt bei entsprechender Berücksichtigung bei der Transplantation auch zu keinem erhöhten Risiko der Transplantatabstoßung. Man unterscheidet zwischen „Major“ und „Minor“ Blutgruppeninkompatibilitäten [2]. Als „Major“ Inkompatibilität bezeichnet man eine Transplantation mit einem Spender gegen dessen Blutgruppenantigene der Empfänger Isohämagglutinine besitzt. Als „Minor“ bezeichnet man die Gabe eines Transplantats mit Spender-Isohämagglutininen gegen die Blutgruppenantigene des Empfängers. Es können auch beide Mechanismen kombiniert auftreten (bidirektional).

Zeitlich gibt es zwei mögliche Abläufe zur Entwicklung einer Blutgruppeninkompatibilität-assoziierten Hämolysis in der Frühphase nach allogener Stammzelltransplantation:

- Die vorhandenen Isohämagglutinine verursachen eine unmittelbare Hämolysis der Erythrozyten so lange die Isohämagglutinine in der Zirkulation nachweisbar sind.
- Lymphozyten („Passenger Lymphocytes“) des Transplantats bilden neue Isohämag-

glutinine nach Erkennen der Empfänger Blutgruppenantigene. Dies führt zu einer verzögerten Hämolyse nach 2-4 Wochen (Passenger Lymphocyte Syndrome, PLS) [3,4,5].

Der Schweregrad der Hämolyse wird im Wesentlichen durch die mittransplantierte Menge an Erythrozyten beziehungsweise Isohämagglutininen bestimmt. Deshalb ist die Gefahr einer Hämolyse bei der Verwendung von Knochenmark als Stammzellquelle wesentlich höher als bei peripheren Blutstammzellen. Periphere Blutstammzellpräparate sollten ein sehr geringes Erythrozytenvolumen und nicht zu hohe Mengen an Spenderplasma enthalten und somit bei Verwendung ein deutlich geringeres Hämolyserisiko mit sich bringen.

Für den Schweregrad der Hämolyse sind neben dem Titer der Hämagglutinine auch die Intensität der Konditionierung, das Transplantat (Knochenmark versus periphere Stammzellen), der Spender und die verwendete Immunsuppression verantwortlich. Hierdurch wird nämlich die Koexistenz von Empfänger- und Spenderhämatopoese (gemischter Chimärismus), die Menge an alloreaktiven T-Zellen und die Persistenz von Empfänger B-Zellen bzw. die Immunrekonstitution von Spender B-Zellen wesentlich beeinflusst. Die Hämagglutinine können nicht nur die ausgereiften Erythrozyten hämolysieren, sondern auch die erythroiden Vorläuferzellen, die ausreichend die entsprechenden Blutgruppenantigene exprimieren. Dies führt dann zu dem Bild einer Pure Red Cell Aplasia (PRCA) [6]. Die Inzidenz einer transplantationsassoziierten PRCA wird mit 6 - 50% nach einer dosisreduzierten und 5 - 16% nach einer myeloablativen Konditionierung angegeben [7]. Empfänger von blutgruppeninkompatiblen Transplantaten müssen mit einer höheren Transfusionsfrequenz und längeren Transfusionsbedürftigkeit nach Stammzelltransplantation rechnen [8].

#### 8.1.4.3 Vorbeugung und Behandlung von Blutgruppeninkompatibilitäten

Bei Spender und Empfänger sollten vor Stammzelltransplantation die Blutgruppenantigene sowie die Titer der Isohämagglutinine bestimmt werden. Bei hohen Empfängertitern für Isohämagglutinine gegen die Spenderblutgruppenantigene muss auf eine Minimierung der mit dem Transplantat gegebenen Erythrozytenmenge geachtet werden [9]. Ebenso bei bekannten Rhesusantikörpern und entsprechendem Rh Mismatch. Die Erythrozytendepletion im Transplantat insbesondere bei Verwendung von sehr erythrozytenreichem Knochenmark als Stammzellquelle wird über eine Prozessierung des Knochenmarkstransplantat in einem Apheresegerät am einfachsten und GMP-konform erreicht [10,11]. Periphere Blutstammzellpräparate enthalten meist bereits einen ausreichend geringen Anteil an Erythrozyten (Hämatokrit < 4 %, unter 20 ml Erythrozytenvolumen). Bei Empfängertitern von  $\geq 1:256$  der relevanten Isohämagglutinine wird ein Plasmaaustausch oder eine Plasmaferese kurz vor Stammzelltransplantation mit dem Ziel Titer unter 1:16 zu erreichen empfohlen. Bei Spendertitern  $\geq 1:256$  sollte das Plasma eines Knochenmarkstransplantats entsprechend ersetzt werden. Nach Transplantation sollten Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 als Transfusionsquelle verwendet werden, um das Risiko einer relevanten, Isoagglutinin-bedingten Hämolyse zu minimieren. Bei geplanter minor inkompatibler Transplantation sollte schon vor Transplantation Blutgruppe 0 transfundiert werden. Patienten mit Risiko zur Entwicklung einer transplantationsassoziierten Hämolyse sollten ab Beginn der Stammzelltransfusion engmaschig überwacht und initial auch gut bewässert werden. Nach Ende der Stammzelltransfusion und in den ersten zwei Wochen nach Stammzellgabe sollten die LDH sowie Hämolyseparameter engmaschig kontrolliert werden. Patienten mit einem „major“ ABO Mismatch oder hohem Isoagglutinin-Titer vor Stammzelltransplantation haben ein erhöhtes Risiko für ein verspätetes Erythrozytenengraftment, Hämolyse und PRCA.

Zur Gabe von Blutprodukten nach Stammzelltransplantation gilt Folgendes [12]:

- „Major“ ABO-Inkompatibilität: Erythrozytenpräparate der Blutgruppe 0 oder der Empfängerblutgruppe. Plasma und Thrombozyten sollten von der Spenderblutgruppe stammen.
- „Minor“ ABO-Inkompatibilität: Erythrozytenpräparate der Spenderblutgruppe sollten verwendet werden, Plasma und Thrombozyten sollten von der Empfängerblutgruppe stammen.
- Bidirektionale ABO-Inkompatibilität: Erythrozytenpräparate der Blutgruppe 0, Plasma Blutgruppe AB und Thrombozytenkonzentrate der Empfängerblutgruppe.

Bei Vorliegen von HLA-Antikörpern muss bei Thrombozytenkonzentraten gegebenenfalls der HLA-Kompatibilität der Vorrang gegeben werden. Eine IBMTR-Studie zum Einfluss einer Blutgruppeninkompatibilität auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation fand bei 3103 Familienspendertransplantationen mit Knochenmark und uniformer GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin A und MTX keinen negativen Einfluss auf Überleben, Rezidivrate, Transplantationsassoziierte Mortalität oder GvHD. Dabei waren 2/3 der Transplantationen ABO matched und jeweils 14% hatten einen „Major“ oder „Minor“ Mismatch. Bei 4% lag ein bidirektionaler Mismatch vor [13].

#### 8.1.4.4 Transplantationsassoziierte Pure Red Cell Aplasia (PRCA) und autoimmune hämolytische Anämie

Die PRCA stellt die ausgeprägteste Form einer hämolytischen Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation dar, da hier die erythroiden Vorläuferzellen (CFU-E) immunologisch zerstört werden. Die Inzidenz und der Zeitpunkt dieser Komplikation sind unter anderem abhängig von der Intensität der Konditionierung mit entsprechend verspätetem und protrahiertem Verlauf nach dosisreduzierter Konditionierung. Häufig manifestiert sich die PRCA als protrahierte Transfusionbedürftigkeit und fehlendes Erythrozytenengraftment nach erfolgter Stammzelltransplantation. Die Erythrozytenregeneration erfolgt in der Regel 3-4 Wochen nach Verschwinden von zirkulierenden Isohämagglutininen, kann sich aber in manchen Patienten über Jahre hinziehen [14]. Meist reicht ein Ausschleichen der Immunsuppression aus, um einen Transplantat-gegen-Plasma/B-Zellen-Effekt zu erreichen [15]. Auch die Wirksamkeit von Erythropoetin und Steroiden wird beschrieben. In refraktären Fällen wird ein(e) Plasmaaustausch/Plasmaseparation oder die Gabe von Rituximab zur B-Zell-Depletion eingesetzt. Selten ist auch die Gabe von Spenderlymphozyten zum Erreichen eines vollständigen Spenderchimerismus und Beendigung der Isohämagglutinin-Produktion in persistierenden Empfänger-B-Zellen notwendig. Neben der ABO-Inkompatibilität kann eine PRCA auch Parvo-B19-infektionsassoziiert oder auch durch die Immunsuppressiva Ciclosporin A, Tacrolimus oder Mycophenolat Mofetil ausgelöst werden [16,17].

Eine nicht ABO-Inkompatibilität assoziierte Coombs positive autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) kann auch als Spätkomplikation nach allogener Stammzelltransplantation im Sinne einer Ausprägung einer chronischen GvHD auftreten [18]. Sonstige Ursachen können aber auch Antibiotika, Fludarabin oder eine Mykoplasmeninfektion sein. Die Behandlung einer transplantationsassoziierten AIHA unterscheidet sich nicht von der konventionellen Therapie. Zum Einsatz kommen Steroide, Immunglobuline, Rituximab und Splenektomie. In refraktären Fällen kann auch eine Immunadsorption oder die Gabe von Vincristin erwogen werden.

---

#### Literatur

- 1 O'Donnell MR. Blood Group Incompatibilities and Hemolytic Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. in: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. ed. by Appelbaum FR, Negrin RS, Blume KG. 2011; Blackwell Publishing Ltd.:1219-1225.
- 2 Buckner CD, et al. ABO-incompatible marrow transplants. *Transplantation*. 1978;26: 233-238.
- 3 Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. *Semin Hematol*. 2005;42:145-155.
- 4 Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1986;67:177-181.
- 5 Leo a, Mytilineos J, Voso MT, et al. Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jk(a) after allogeneic PBPC transplantation. *Transfusion*. 2000;40:632-636.
- 6 Lee JH, Lee KH, Kim S, et al. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:179-184.
- 7 Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98:1687-1694.
- 8 Worel N, Greinix HAT, Schneider B, et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion*. 2000;40:543-550.
- 9 Lapiere V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immune-hematological assessment and transfusion practice. Société Française de Greffe de Moelle. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:507-512.
- 10 Soydan E, Ayyildiz E, Dalva K, et al. Impact of harvest product volume in erythrocyte depletion of allogeneic or autologous bone marrow using COBE spectra. *Transfus Apher Sci*. 2007;36:269-273.
- 11 Guttridge MG, Sidders C, Booth-Davey E, Pamphilon D, Watt SM. Factors affecting volume reduction and red blood cell depletion of bone marrow on the COBE Spectra cell separator before haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:175-181.
- 12 Pawson R. Transfusion support in patients undergoing HSCT, in *The EBMT Handbook*. J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi, (Editors). 2012;Chapter 9:138-155l.
- 13 Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:1006-1013.
- 14 Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD, et al. Persistence of recipient plasma cells anti-donor isohaemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2005;128:668-675.
- 15 Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood*. 2000;96:1150-1156.
- 16 Misra S, Moore TB, Ament ME, Busutti RW, McDiarmid SV. Red cell aplasia in children on tacrolimus after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;65:575-577.

17 Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, Helbert MF, Bosmans JL, De Broe ME. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol*.

18 Drobyski WR, Potluri J, Sauer D, Gottschall JL. Autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:1093-1099.

## 8.1.5 Hämorrhagische Zystitis

### 8.1.5.1 Einleitung

Eine hämorrhagische Zystitis ist eine relativ häufige Komplikation (kumulative Inzidenz 17%) nach einer allogenen Stammzelltransplantation [1]. Sie ist für den Patienten mit einer zum Teil erheblichen Morbidität verbunden. Die Symptomatik kann von asymptomatischer Mikrohämaturie bis zur makroskopischen Hämaturie mit Koagelbildung, Dysurie, Flankenschmerzen und Niereninsuffizienz reichen [2]. Die National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE Version 4.03) definieren **Grad 1** als mikroskopisch nachweisbare Hämaturie, **Grad 2** als makroskopisch nachweisbare Hämaturie, **Grad 3** mit makroskopische Hämaturie mit Koagelbildung und Transfusionspflichtigkeit und schließlich **Grad 4**, welcher einer chirurgischen Intervention bedarf. Zeitlich in Relation zum Konditionierungsregime unterscheidet man eine früh (innerhalb 48-72 Stunden) und spät einsetzende (später als 72 Stunden) hämorrhagische Zystitis. Die Frühform wird mit den direkten toxischen Auswirkungen der Konditionierungstherapie (z.B. hochdosiertes Cyclophosphamid) in Zusammenhang gebracht, während die späte Form eher mit Virusinfektionen, wie z.B. BK-Virus, assoziiert ist.

### 8.1.5.2 Frühform der hämorrhagische Zystitis

Die frühe Form manifestiert sich während der Konditionierungstherapie und ist meist durch die Gabe von hohen Dosen Cyclophosphamid bedingt. Acrolein als Abbauprodukt von Cyclophosphamid wirkt direkt und dosisabhängig toxisch auf das Blasenepithel. Deshalb sollte zur Vorbeugung der hämorrhagischen Zystitis Cyclophosphamid nur unter entsprechender Bewässerungstherapie und begleitet von 2-Mercaptoethansulfona-Natrium (Mesna) zum Abfangen des gebildeten Acrolein appliziert werden [3].

### 8.1.5.3 Spätform der hämorrhagischen Zystitis

Als Risikofaktoren für die Spätform wurde der Nachweis von BK-Virus und Adenovirus beschrieben, sowie höheres Lebensalter, Busulfan-haltige und myeloablative Konditionierungsregime, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörung und akute GvHD beschrieben [4]. Die Assoziation einer Infektion mit dem humanen Polyomavirus hominis-1 (BK-Virus) mit einer hämorrhagischen Zystitis wird aber durchaus kontrovers diskutiert [5,6,7]. Für den BK-Virus sind über 90% der Bevölkerung seropositiv. Zumindest ist anzunehmen, dass eine BK-Virusinfektion ein wichtiger Kofaktor für die Entwicklung einer hämorrhagischen Zystitis ist.

### 8.1.5.4 Therapie der hämorrhagischen Zystitis

Die Therapie der symptomatischen hämorrhagischen Zystitis umfasst zunächst die Hyperhydratation zur Blasenspülung. Beim Auftreten von Koageln sollte prophylaktisch auch ein Blasenspülkatheter zum Einsatz kommen. Bei begleitender Thrombozytopenie sollte eine Thrombozytensubstitution mit dem Ziel, die Thrombozyten > 30.000 bzw. 50.000 zu halten, durchgeführt werden. Verschiedene Studien zeigen einen positiven Effekt einer virostatischen Systemtherapie bei positivem Nachweis von BKV bzw. ADV im Urin oder Blasenepithel. Bei BKV- oder ADV-Nachweis kann Cidovofir (niedrig dosiert 1 mg/kg/Woche oder in therapeutischer Dosis (5 mg/kg)) systemisch eingesetzt werden [8,9].

Zudem gibt es Fallserien zur Therapie mit Leflunomid 40 - 60 mg/Tag und einer hyperbaren Sauerstofftherapie [10,11]. Für keine der über eine rein supportive Therapie hinausgehenden Maßnahmen gibt es Evidenz aus prospektiven oder randomisierten Studien.

---

## Literatur

- 1 Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source, and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1432-1437.
- 2 Hingorani S. Kidney and bladder complications of hematopoietic stem cell transplantation. in: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. ed. by Appelbaum FR, Negrin RS, Blume KG. 2011; Blackwell Publishing Ltd.:1481-1482.
- 3 deVries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol.* 1990;143:1-9.
- 4 Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity, and donor type. *Haematologica.* 2010;95:1183-1190.
- 5 Cesaro S, Pillon M, Tridello G, et al. Relationship between clinical and BK virological response in patients with late hemorrhagic cystitis treated with cidofovir: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:809-813.
- 6 Erard V, Storer B, Corey L, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1861-1865.
- 7 Lee YJ, Zheng J, Kolitsopoulos Y, Chung D, et al. Relationship of BK polyoma virus (BKV) in the urine with hemorrhagic cystitis and renal function in recipients of T cell-depleted peripheral blood and cord blood stem cell transplantations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1204-1210.
- 8 Lee SS, Ahn JS, Jung SH, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Korean J Intern Med.* 2015;30:212-218.
- 9 Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, et al. Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:909-914.
- 10 Chen XC, Liu T, Li JJ, He C, Meng WT, Huang R. Efficacy and safety of leflunomide for the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Acta Haematol.* 2013;130:52-56.
- 11 Savva-Bordalo J, Pinho Vaz C, Sousa M, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1095-1098.

## 8.2 Andere supportive Maßnahmen

### 8.2.1 Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen

#### 8.2.1.1 Einleitung

Durch Gabe von potenten Arzneistoffen kann die Rate an Übelkeit und Erbrechen bei Gabe einer Chemo- und/oder Radiotherapie deutlich reduziert werden. Es werden regelmäßig von verschiedenen Fachgesellschaften Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen während Chemo-/Radiotherapie (CINV: Chemotherapy induced nausea and vomiting) publiziert [1,2,3]. Dabei ist es entscheidend, dass Antiemetika prophylaktisch vor dem Beginn der Chemotherapie gegeben werden sowie entsprechend des emetischen Potentials der eingesetzten Zytostatika ausgewählt werden. Treten trotz antiemetischer Prophylaxe Übelkeit und/oder Erbrechen auf, so stehen verschiedene Rescue-Konzepte zur Verfügung.

Zur Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (SZT) werden hochdosierte Kombinationschemotherapien und/oder Radiotherapien (in der Regel Ganzkörperbestrahlungen) eingesetzt. Leider ist sowohl für Mehrtages-Chemotherapien als auch für Hochdosistherapien jedoch die Evidenz einer optimalen antiemetischen Prophylaxe begrenzt. Im Rahmen einer allogenen SZT ist es aufgrund der multifaktoriellen Ursachen für Übelkeit und Erbrechen häufig schwierig, das Ansprechen einer Antiemetika-Prophylaxe sicher zu beurteilen. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander aufgrund der zahlreichen unterschiedlichen Konditionierungsschemata, Patientenkollektive und zugrunde liegenden Erkrankungen sowie der supportiven Maßnahmen (insbesondere antiinfektive Prophylaxe) deutlich erschwert.

Leider gibt es nur spärliche Daten aus methodisch einwandfreien klinischen Studien zur antiemetischen Prophylaxe bei Patienten mit allogener SZT, so dass üblicherweise die Erkenntnisse, die aus Studien bei anderen hämatologisch/onkologischen Patienten gewonnen wurden, extrapoliert werden. Im Folgenden werden daher die derzeit vorhandenen Daten zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen sowie die zur Anwendung kommenden Arzneistoffe vorgestellt und diskutiert.

#### 8.2.1.2 Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen (jeweils akut und verzögert) stehen im Wesentlichen drei Arzneistoffklassen zur Verfügung: 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (Setrone), Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und

Glucocorticoide. Diese werden in Abhängigkeit des emetogenen Potentials der verwendeten Chemo-/Radiotherapie kombiniert. Bei Kombinationstherapien ist die Substanz mit dem höchsten emetogenen Potential entscheidend für die Einteilung des emetogenen Potentials, da davon ausgegangen wird, dass sich emetogene Effekte bei Kombinationschemotherapien nicht potenzieren. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das emetogene Potential von Zytostatika, die häufig vor allogener SZT eingesetzt werden.

**Tabelle 1: Emetogenes Potential von häufig in der Konditionierung vor allogener SZT eingesetzter Substanzen [nach 1-149].**

Hoch (HEC) (Risiko > 90%)	Moderat (MEC) (Risiko 30 bis 90%)	Gering (Risiko 10 bis 30%)	Minimal (Risiko <10%)
Carmustin > 250 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan	Cytarabin 100-200 mg/m <sup>2</sup>	Fludarabin
Cyclophosphamid ≥1500 mg/m <sup>2</sup>	Carmustin < 250 mg/m <sup>2</sup>	Etoposid	
	Cyclophosphamid <1500 mg/m <sup>2</sup>	Thiotepa	
	Cytarabin > 200 mg/m <sup>2</sup>		
	Melphalan		
	Treosulfan		
Ganzkörperbestrahlung			

Die aktuellen Empfehlungen zur risikoadaptierten antiemetischen Prophylaxe (bei Eintages-Chemotherapien) sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe nach [1-3] (NK1-RA: Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, 5-HT3-RA: 5-HT3-Rezeptor-Antagonist, DEX: Dexamethason, DRA: Dopaminrezeptor-Antagonist)**

Emetogenes Potential	Antiemetika
Hoch	NK1-RA + 5-HT3-RA + DEX
Moderat	5-HT3-RA + DEX +/- NK1-RA
Gering	5-HT3-RA oder DEX (oder DRA)
Minimal	Keine Routineprophylaxe

Zum bestmöglichen Schutz vor CINV sollten Antiemetika vor Beginn der Chemotherapie appliziert werden und so lange fortgesetzt werden, wie die emetogene Aktivität der eingesetzten Zytostatika anhält. Dabei wird unterschieden zwischen akuter und verzögerter emetogener Aktivität. Den besten Schutz vor verzögertem Erbrechen stellt eine wirksame Prophylaxe dar, deshalb sollten bei Zytostatika mit hohem emetischen Potential NK1-RA und Dexamethason während des gesamten Zeitraums gegeben werden, in dem verzögertes Erbrechen auftreten kann (in der Regel 2 - 4 Tage nach Beendigung der Chemotherapie), wohingegen 5HT3-RA nur am Tag 1 appliziert werden sollen. Bei Chemotherapie-Regimen, die ohnehin ein Glucocorticoid enthalten, sind die Gaben von Dexamethason anzupassen oder wegzulassen. Darüberhinaus gibt es Daten, die die Gabe von Dexamethason nur an den Tagen 1 (und 2) im Rahmen einer Tripel-Prophylaxe bei Mehr-tages-Chemotherapien als effektiv belegen [5,6].

Die Datenlage bei der Verwendung von Mehr-tages-Chemotherapien mit moderat oder hoch emetogenen Zytostatika (MEC oder HEC) sowie bei Hochdosistherapien ist begrenzt, so dass die Empfehlungen der Fachgesellschaften hier entsprechend limitiert sind [s. Tabelle 3].



**Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe bei Mehrtages-Chemotherapien und Hochdosistherapie (nach 1-3).**

	NCCN 2015	MASCC 2013	ASCO 2011
Mehrtages-Chemotherapie (MEC oder HEC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko für akutes und verzögertes Erbrechen basierend auf den jeweiligen Einzelsubstanzen</li> <li>• Empfehlung für spezifisches Regime für jeden Tag schwierig</li> <li>• Praktische Aspekte sollten berücksichtigt werden</li> <li>• Generell:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexamethason einmal täglich bis 2 Tage nach Ende der Chemotherapie;</li> <li>CAVE: UAWs bei längerer Therapiedauer</li> <li>- 5-HT3-RA in Abhängigkeit der HWZ</li> <li>- NK1-RA bei HEC möglich; Dauer einer Gabe &gt; 3 Tage nicht gut evaluiert</li> </ul> </li> </ul>	nur Daten für Mehrtages-Cisplatintherapie	Antiemetika entsprechend der Risiko-klasse an jedem Tag der Chemotherapie und für zwei weitere Tage
Hochdosistherapie mit SZT	Keine Angaben	2010: 5-HT3-RA + Dexamethason ist derzeit Standard 2013: keine Empfehlungen	5-HT3-RA + Dexamethason (+ NK1-RA)

### 8.2.1.3 Daten aus Studien bei allogener SZT

Speziell bei Patienten mit allogener SZT gibt es nur wenige Daten – diese überwiegend aus retrospektiven Untersuchungen – zur Wirksamkeit einer antiemetischen Prophylaxe. Wie eingangs erwähnt, besteht neben der Heterogenität der Grunderkrankungen sowie der eingesetzten Konditionierungsregime in den publizierten Studien unterschiedliche antiemetische Kombinationsregime, die in unterschiedlicher Therapiedauer verwendet wurden.

In der einzigen randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass die CR-Raten bei Zusatz von Aprepitant (im Rahmen einer Tripel-Therapie) im Vergleich zur Kombination von Ondansetron und Dexamethason allein bei verschiedenen myeloablativen Konditionierungsregimen signifikant höher waren (81,9% vs. 65,8%,  $p < 0,001$ ) [7]. Weitere retrospektive Untersuchungen bestätigen die Überlegenheit einer Kombination mit Aprepitant bei Patienten mit Fludarabin/Melphalan [8], Busulfan/Cyclophosphamid [9] sowie verschiedenen myeloablativen (MAC) und nicht-myeloablativen (RIC) Konditionierungsregimen [10].

Bei der Verwendung von Palonosetron anstelle eines Erstgenerations 5-HT3-RA als Bestandteil einer Zweierkombination mit Dexamethason konnte in einer retrospektiven Untersuchung bei 51 Patienten mit verschiedenen MAC- und RIC-Regimen gezeigt werden, dass der Schweregrad von akutem und verzögertem Erbrechen in den beiden Gruppen vergleichbar war. Jedoch benötigten weniger Patienten in der Palonosetron-Gruppe eine Rescue-Therapie (21,4 % vs. 52,2 %,  $p = 0,046$ ) [11]. Grad 2/3 Übelkeit und Erbrechen trat bei 25,9 und 40,7% von 17 Patienten mit verschiedenen MAC- und RIC-Konditionierungen, die eine Kombination aus Palonosetron und Dexamethason erhielten, auf [12].

### 8.2.1.4 Therapie von Übelkeit und Erbrechen („Breakthrough treatment“)

Die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe stellt eine große Herausforderung dar. Generell sollte ein Arzneistoff aus einer anderen Klasse gewählt werden, wobei hier keine Arzneistoffklasse einer anderen klar überlegen ist. Die Auswahl sollte sich deshalb an der verwendeten Prophylaxe orientieren. Bei manchen Patienten ist eine Kombination aus Arzneistoffen mit verschiedenen Wirkmechanismen (z.B. Dopaminantagonisten, Glucocorticoide, Benzodiazepine) notwendig.

Die bessere Wirksamkeit von Olanzapin, einem atypischen Neuroleptikum, konnte in einer randomisierten doppelblinden Phase III-Studie bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie, die trotz antiemetischer Prophylaxe Übelkeit und Erbrechen entwickelten, gegenüber Metoclopramid gezeigt werden (kein Erbrechen: 70 vs. 31%,  $p < 0,01$ ; keine Übelkeit: 68 vs. 23%,  $p < 0,01$ ) [13]. Es wurden keine Grad 3 oder 4 Toxizitäten berichtet. In Deutschland ist Olanzapin nicht zur Prophylaxe oder Therapie von Übelkeit und Erbrechen zugelassen.

Eine Bedarfsgabe von Antiemetika ist in dieser Situation nicht zu empfehlen, vielmehr sollte ein festes Dosischema verordnet werden. Im Gegensatz zur antiemetischen Prophylaxe, die vorzugsweise oral appliziert werden sollte, ist es im Fall der Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der Regel notwendig, eine parenterale Therapie einzuleiten.

### 8.2.1.5 Eigenschaften der Antiemetika

Die in der Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen eingesetzten Arzneistoffe stammen aus verschiedenen Substanzklassen mit unterschiedlicher Wirksamkeit auf akutes und verzögertes Erbrechen [s. Tabelle 4].

**Tabelle 4: Übersicht der verschiedenen Antiemetikaklassen hinsichtlich deren Wirkung auf akutes und verzögertes Erbrechen (\*gilt nur für Palonosetron)**

Substanzklasse	Wirkstoffe (Beispiele)	Antiemetische Wirkung auf	
		Akutes Erbrechen	Verzögertes Erbrechen
5-HT3-RA	Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron	++	+*
NK1-RA	Aprepitant, Fosaprepitant	+	++
Glucocorticoide	Dexamethason, Methylprednisolon	+(+)	+(+)
Dopamin-RA	Metoclopramid, Alizaprid	(+)	+
Antihistaminika	Dimenhydrinat		
Benzodiazepine	Lorazepam	(+)	(+)
Neuroleptika	Promethazin, Levomepromazin, Haloperidol	(+)	(+)
Atypische Neuroleptika	Olanzapin	+	+
Cannabinoide	Dronabinol	(+)	(+)

### 8.2.1.6 Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (5-HT3-Rezeptor-Antagonisten)

Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (5-HT3-Rezeptorantagonisten, 5-HT3-RA, Setrone) sind in der Lage, insbesondere akute Chemotherapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen zu kontrollieren. Die Vertreter der 1. Generation dieser Substanzklasse (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron) unterscheiden sich untereinander lediglich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und daraus resultierenden Dosierungen und Dosisintervallen, nicht aber bezüglich der Effektivität [14,15]. Demgegenüber zeichnet sich Palonosetron als erster Vertreter der 2. Generation durch eine deutlich höhere Rezeptoraffinität und eine längere Halbwertszeit aus [s. Tabelle 5], welches vermutlich durch eine Rezeptor-Internalisierung ausgelöst wird. Nach neuen Erkenntnissen beeinflusst Palonosetron auch das Zusammenspiel, den sogenannten Cross-Talk von 5-HT3- und NK1-Rezeptoren. Inzwischen wird Palonosetron aufgrund der besseren Wirksamkeit [16] bezüglich des Auftretens von verzögertem Erbrechen in Kombination mit Dexamethason bei MEC (und AC-Kombinationen: Cyclophosphamid plus Doxorubicin oder Epirubicin) empfohlen. Ob diese Vorteile gegenüber anderen 5-HT3-RA auch in Kombination mit einem NK1-RA relevant sind, ist derzeit noch unklar, so dass für die Kombination mit einem NK1-RA alle 5HT3-RA in Frage kommen. Ebenso ist noch nicht ausreichend untersucht worden, ob bei Mehrtages-Chemotherapien eine mehrmalige Gabe von Palonosetron notwendig ist. Auch eine mehrtägige Gabe von Ondansetron schützt vor verzögertem Erbrechen, diese wurde jedoch in einer Meta-Analyse als

nicht kosteneffektiv beurteilt [17].

**Tabelle 5: Pharmakokinetische Eigenschaften der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (pKi: Rezeptoraffinität, BV: Bioverfügbarkeit) (Quelle PZ 32/2013, Lipp)**

	Generation	pKi	HWZ [Stunden]	BV (oral)
Ondansetron	1	8,19	4	60%
Granisetron	1	8,91	9	60%
Tropisetron	1	8,79	7	50 - 66%
Palonosetron	2	10,06	37	90 - 100%

Für die Verwendung von 5HT<sub>3</sub>-RA zur antiemetischen Prophylaxe gelten folgende Prinzipien, um das optimale Kosten-Nutzen-Verhältnis zu erzielen:

- Verwendung der geringsten effektiven Dosis
- Einmaldosierung vor dem Start der Chemotherapie
- parenterale und orale Gabe (unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit) ist gleich effektiv und sicher
- unerwünschte Wirkungen sind vergleichbar

Die wesentlichen Nebenwirkungen der 5HT<sub>3</sub>-RA umfassen elektrokardiographische Veränderungen, welche sich als asymptomatische und reversible Verlängerungen der QT-Zeit äußern oder zu potentiell fatalen kardialen Arrhythmien (Torsade de Pointes) führen. Insbesondere beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z.B. kardiale Vorerkrankungen, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) und bei der Einnahme weiterer Arzneistoffe, die eine QT-Zeit-Verlängerungen (z.B. Fluorchinolone, Makrolide, Antidepressiva, Amiodaron etc.) auslösen können, sind regelmäßige EKG-Kontrollen zu empfehlen.

#### 8.2.1.7 Neurokinin-Rezeptorantagonisten

Aprepitant ist ein selektiver, hochaffiner Human-Substanz-P-Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist (NK1-RA). Aprepitant und dessen parenterales Prodrug Fosaprepitant sind derzeit auf dem deutschen Markt als NK1-RA verfügbar. Im Vergleich zu Serotoninantagonisten alleine konnte eine signifikant besserer Wirksamkeit in Bezug auf akutes und verzögertes CINV bei hoch-emetogener Cisplatin-basierter Therapie gezeigt werden [18,19]. Zahlreiche Studien belegen inzwischen, dass NK1-RA bei verschiedenen moderat und hoch emetogenen Chemotherapieregimen signifikant der Standardtherapie überlegen sind [20], jedoch scheint deren Einsatz mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert zu sein.

Die Dosierung gemäß Zulassung beträgt bei Aprepitant 125 mg p.o. (Tag 1) und 80 mg p.o. (Tag 2 und 3) und bei Fosaprepitant 150 mg i.v. (Tag 1), jeweils in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und Dexamethason). Die Gabe sollte jeweils 30 Minuten vor Start der Chemotherapie appliziert werden.

Aprepitant ist sowohl Substrat, als auch moderater Induktor und moderater Inhibitor des Cytochrom-P450 Enzyms 3A4 (CYP3A4). Während der Therapie mit Aprepitant überwiegt die CYP3A4-Inhibition, so dass eine Wirksteigerung von Arzneistoffen, die CYP3A4-Substrate sind (z.B. Glucocorticoide, Benzodiazepine, einige Zytostatika), berücksichtigt werden muss. Hierbei ist dieser Effekt aufgrund von First-Pass-Metabolisierung stärker ausgeprägt bei oral applizierten Interaktionspartnern als bei parenteral applizierten Arzneistoffen. Insbesondere für oral applizierte Glucocorticoide wird eine Dosisreduktion von 50% empfohlen. Zwar konnte kein klinisch relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Vinorelbin beobachtet werden, jedoch ist Vorsicht geboten bei Zytostatika, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Taxane, Vinca-Alkaloide, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid). Nach Beendigung der Aprepitant-Therapie wird eine etwa 14 Tage anhaltende Induktion von CYP3A4 beobachtet, so dass es zu einer Verminderung der Wirksamkeit anderer Arzneistoffe kommen kann. Auf die Pharmakokinetik von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten hat Aprepitant keinen Einfluss.

Eine gleichzeitige Gabe starker CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) oder CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Azol-Antimykotika, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren) wird nicht empfohlen.

### 8.2.1.8 Glucocorticoide

Der genaue Wirkmechanismus der Glucocorticoide hinsichtlich des antiemetischen Effekts ist nicht bekannt, jedoch ist Dexamethason Bestandteil der Leitlinien-gerechten Prophylaxe von Chemotherapie-induziertem Erbrechen.

Im Gegensatz zu 5HT3-RA und NK1-RA weisen Glucocorticoide jedoch ein deutlich ungünstigeres Nebenwirkungsprofil (unter anderem Cushing-Syndrom, verminderte Glucosetoleranz, Myopathie, Osteoporose, Natriumretention, Hypokaliämie, Immunsuppression, Schlaflosigkeit etc.) aus, welches insbesondere bei längerer Anwendung von Relevanz ist. Darüber hinaus müssen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen (CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren, Immunsuppressiva, NSAR, ACE-Hemmer etc.) beachtet werden. Ebenso muss die antineoplastische Wirksamkeit insbesondere bei hämatologischen Neoplasien bedacht werden.

Die empfohlenen Dosis von Dexamethason als antiemetische Prophylaxe muss bei Kombinationen mit NK1-RA reduziert werden (z.B. 12 mg statt 20 mg einmal täglich an Tag 1 sowie 8 mg einmal täglich statt 8 mg zweimal täglich).

### 8.2.1.9 Metoclopramid

In der Zeit, bevor 5HT3-RA und NK1-RA auf den Markt kamen, spielte neben Neuroleptika und Antihistaminika vor allem die Dopamin-RA Metoclopramid und Alizaprid eine Rolle. Diese Substanzklassen werden seit vielen Jahren nicht mehr in der Leitlinien-gerechten antiemetischen Prophylaxe eingesetzt, können jedoch zur Therapie bei nicht ausreichender Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden. Dabei ist zu beachten, dass die antiemetische Potenz von Metoclopramid (MCP) wesentlich geringer ist als die der 5HT3-RA. Seit 2014 gelten nach entsprechender Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) Beschränkungen der Anwendungsdauer und der Tageshöchstdosis. Letztere beträgt für Erwachsene dreimal täglich 10 mg.

### 8.2.1.10 Olanzapin

Olanzapin ist ein atypisches Antipsychotikum, mit hauptsächlich antagonistischer Wirkung an multiplen Neurotransmitter Rezeptoren wie Dopamin-Rezeptoren (D1 bis D4), an Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>), alpha<sub>1</sub> adrenergen Rezeptoren, Acetylcholin und Muscarin-Rezeptoren sowie H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Der genaue Mechanismus der antiemetischen Wirkung ist nicht bekannt, es wird jedoch diskutiert, dass insbesondere die Blockade von Dopamin- und Serotoninrezeptoren hier eine Rolle spielen. Obwohl Olanzapin keine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie von Übelkeit und Erbrechen hat, existieren für beide Indikationen Daten [2], die auch Einzug in die aktuelle NCCN-Guideline [2] gefunden haben. Zur Prophylaxe bei HEC oder MEC wird hier eine Dosis von 10 mg p.o. einmal täglich für drei bis vier Tage (in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason), zur Durchbruchs-Behandlung werden 10 mg p.o. einmal täglich für 3 Tage empfohlen.

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Schläfrigkeit, Schwindel, Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinerge Effekte sowie vorübergehende asymptotische Erhöhung von Lebertransaminasen, welche jedoch bei der kurzfristigen Anwendung von unter einer Woche nicht beobachtet worden sind.

---

#### Literatur

- 1 Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013. [http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_english\\_2014.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_english_2014.pdf). Accessed 2015-09-17, 2015.
- 2 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis Version 1.2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf). Accessed 2015-09-17, 2015.
- 3 Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189-4198.
- 4 Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist*. 2007;12:1143-1150.
- 5 Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J, Einhorn LH. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III crossover study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30:3998-4003.
- 6 Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Supportive Care Cancer*. 2010;18:423-431.
- 7 Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:49-55 e41.

- 8 Sakurai M, Mori T, Kato J, et al. Efficacy of aprepitant in preventing nausea and vomiting due to high-dose melphalan-based conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol. Apr. 2014;99:457-462.*
- 9 Pielichowski W, Gawronski K, Mlot B, Oborska S, Wasko-Grabowska A, Rzepecki P. Triple drug combination in the prevention of nausea and vomiting following busulfan plus cyclophosphamide chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J BUON. 2011;16:541-546.*
- 10 Uchida M, Kato K, Ikesue H, et al. Efficacy and safety of aprepitant in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pharmacotherapy. 2013;33:893-901.*
- 11 Chou CW, Chen YK, Yu YB, Chang KH, Hwang WL, Teng CL. Palonosetron versus first-generation 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for emesis prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol. 2014;93:1225-1232.*
- 12 Yeh SP, Lo WC, Hsieh CY, et al. Palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care Cancer. 2014;22:1199-1206.*
- 13 Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Supportive Care Cancer 2013;21:1655-1663.*
- 14 Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Supportive Care Cancer. 2007;15:1023-1033.*
- 15 Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD006272.*
- 16 Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Supportive Care Cancer. 2011;19:823-832.*
- 17 Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol. 2005;23:1289-1294.*
- 18 Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer. 2003;97:3090-3098.*
- 19 Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol. 2003;21:4112-4119.*
- 20 dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst. 2012;104:1280-1292.*
- 21 Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol. 2014;722:180-186.*

## 8.2.2 Ernährungskonzepte (enteral und parenteral)

### 8.2.2.1 Einleitung

Die bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation (allo SZT) zugrundeliegenden Erkrankungen, die eingesetzten Konditionierungsregime sowie das mögliche Auftreten einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion des Darmes (GvHD) gehen einerseits mit metabolischen Veränderungen einher und haben andererseits einen erheblichen negativen Einfluss auf die anatomischen und funktionellen Eigenschaften des Gastrointestinaltrakts. Die Mehrzahl der alloSZT-Patienten entwickeln – abhängig vom eingesetzten Konditionierungsregime – eine signifikante Mukositis, so dass insbesondere die orale Nahrungszufuhr während dieser Zeit häufig nicht bedarfsdeckend möglich ist. Im Wesentlichen gibt es zwei Situationen, in denen alloSZT-Patienten parenteral mit Nährstoffen versorgt werden müssen: (1) Mukositis in der Prä-Engraftment-Phase und (2) GvHD des Darmes. Hinzu kommen Phasen mit Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, die eine parenterale Supplementierung mit Nährstoffen notwendig machen.

### 8.2.2.2 Parenterale Ernährung

Der routinemäßige Einsatz einer totalen parenteralen Ernährung (TPE) basiert auf einer älteren Studie, in der der prophylaktische Einsatz von TPE bei alloSZT-Patienten zu einem signifikant besseren Überleben geführt hat [1]. Andere Studien konnten diesen positiven Effekt einer prophylaktischen TPE nicht bestätigen, so dass derzeit empfohlen wird, gemäß folgender Kriterien [2] eine TPE zu beginnen:

- schwere Malnutrition bei der Aufnahme
- nicht ausreichende orale Nahrungsaufnahme für 7 bis 10 Tage
- Gewichtsverlust (> 10%)

Solange nicht eindeutig geklärt ist, ob alle alloSZT-Patienten von einer prophylaktischen TPE profitieren, erscheint es am sinnvollsten, Patienten mit schwerer Mukositis oder mit gastrointestinaler GvHD, die erwar-

tungsgemäß mit einer mangelhaften oralen Nahrungsaufnahme über einen längeren Zeitraum verbunden ist, parenteral zu ernähren.

Jedoch gibt es aus jüngerer Zeit Hinweise, dass eine enterale Ernährung mittels nasogastraler Sonden in Bezug auf infektiöse Komplikationen, Engpfortment oder die Inzidenz einer GvHD günstiger ist als eine parenterale Ernährung [3,4].

#### 8.2.2.3 Energie- und Nährstoffbedarf

Der Energiebedarf für einen erwachsenen Patienten mit alloSZT wird auf 130 bis 150 % des basalen Energiebedarfs geschätzt und mit 30 - 35 kcal/kg/d angegeben [5].

Bezogen auf die einzelnen Nährstoffe besteht bei alloSZT-Patienten mit 1,4 bis 1,5 g/kg/d ein erhöhter Proteinbedarf aufgrund einer häufig vorliegenden negativen Stickstoff-Bilanz aufgrund von intestinalen Verlusten oder katabolen Effekten auf die Skelettmuskulatur. Ebenfalls ist der Kohlenhydrat-Stoffwechsel häufig wegen einer reduzierten Glucose-Toleranz (z.B. durch Steroide, Calcineurin-Inhibitoren) oder septischer Komplikationen beeinträchtigt. Veränderungen mit Fett-Stoffwechsel sind in der initialen Phase nach alloSZT selten, jedoch kann es nach längerer Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor und/oder einem mTOR-Antagonisten zu einem Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden kommen. Der Fettanteil sollte bei etwa bei 30 - 40 % der Nicht-Protein-Kalorien liegen.

Alle Patienten sollten basal mit wasser- und fettlöslichen Vitaminen versorgt werden, bei nachgewiesenem Mangel erfolgt eine darüber hinausgehende Substitution. Eine Versorgung mit Spurenelementen ist bei längerfristiger parenteraler Ernährung ebenfalls notwendig.

#### 8.2.2.4 Parenterale Supplemente

Obwohl Glutamin eine nicht-essentielle Aminosäure ist, wird diskutiert, dass es in physiologischen Stress-situationen zu einem Mangel kommen kann. Neben seiner Funktion in der Proteinbiosynthese stellt Glutamin ein Substrat für Enterozyten, Hepatozyten, Lymphozyten und Makrophagen dar. Obwohl einige Studien gezeigt haben, dass intravenös appliziertes Glutamin die Rate an Infektionen und positiven Blutkulturen reduzieren kann, konnte bisher kein klarer präventiver oder kurativer Effekt auf eine intestinale Mukositis gezeigt werden. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise, dass die Rezidiv-Raten unter Glutamin erhöht sein können. Die letzteren Daten beruhen allerdings nur auf zwei kleinen Studien. Es konnte kein Effekt auf die Mortalität an Tag 100 gezeigt werden. Die Dosierungen von Glutamin in den Studien waren sehr unterschiedlich, so dass größere, besser geplante Studien notwendig sind, um valide Aussagen treffen zu können. Nach derzeitiger Datenlage scheinen alloSZT-Patienten insgesamt von parenteral appliziertem Glutamin zu profitieren, was sich in entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien-Gesellschaften widerspiegelt („may benefit“, „could be considered“) [6,7,8,9]. Für Kinder in gutem Ernährungszustand konnten jedoch in einer randomisierten Studie keine Unterschiede hinsichtlich Mucositis und Outcome festgestellt werden [10].

#### 8.2.2.5 Monitoring

Um den Ernährungsstatus des Patienten abzuschätzen sowie zur Kontrolle der Nährstoffzufuhr sollten täglich das Gewicht sowie Elektrolyte, Glucose, Kreatinin und Harnstoff kontrolliert werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, Triglyceride, Albumin, verschiedene Leberfunktionsparameter und die Stickstoffbilanz regelmäßig zu überwachen.

#### 8.2.2.6 Komplikationen

Patienten, die eine TPE erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Blutstrominfektionen. Dabei wurden mangelhafte Hygiene, Anlage eines zentralen Katheters unter Notfallbedingungen, der Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung sowie Liegedauer des zentralen Venenkatheters als unabhängige Risikofaktoren identifiziert [11].

Unter einer TPE kann es zu metabolischen Komplikationen (Hyperglykämie, Elektrolytveränderungen, Nährstoffüber- oder -unterversorgung, hepatische Dysfunktion) kommen, die durch die oben beschriebenen Kontrollen minimiert werden können.

#### 8.2.2.7 Ernährung bei gastrointestinaler GvHD

Bei einer gastrointestinalen GvHD kommt es häufig zu einer Mangelernährung, enteropathie-assoziierten Proteinverlusten sowie Mangel an Magnesium, Zink, Vitamin B12 und Vitamin D. Bei schweren Diarrhöen tolerieren die Patienten in der Regel keine orale oder enterale Ernährung, so dass eine TPE mit mindestens 1,5 g/kg Protein notwendig ist. Üblicherweise kann bei einem Diarrhöevolumen von unter 500 ml pro Tag langsam mit dem oralen Kostaufbau begonnen werden. Dabei sollte schrittweise eine Diät gestartet werden,

die möglichst wenig Fett, Ballaststoffe und Lactose sowie saure Bestandteile enthält [12]. In einer prospektiven Studie bei Patienten mit I° bis III° GvHD konnten mittels eines mehrstufigen Schemas zum langsamen Nahrungsaufbau positive Effekte auf das Körpergewicht und auf Albumin-Level, nicht jedoch auf die Menge oder die Häufigkeit der Diarrhöen gezeigt werden [13].

Bezogen auf Mikronährstoffe sollte eine bedarfsadaptierte Supplementation von insbesondere Vitamin D, Vitamin B12 und Zink durchgeführt werden. Zu der Fragestellung, ob Patienten mit GvHD von einer enteralen Immunonutrition mit beispielsweise Glutamin, Arginin oder Nucleotiden profitieren, gibt es bisher noch keine Daten aus klinischen Studien. Zur Verwendung von Omega-3-Fettsäuren sowie einer Pankreasenzym-Supplementation existieren derzeit nur eingeschränkte Erkenntnisse. Nicht bekannt ist, ob Probiotika oder spezielle Ballaststoffe einen positiven Einfluss bei Patienten mit GvHD haben [12].

---

## Literatur

- 1 Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;43:833-838.
- 2 Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Romijn JA, Kromhout D. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:933-939.
- 3 Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2012;94:287-294.
- 4 Guieze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr*. 2014;33:533-538.
- 5 Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:183-190.
- 6 August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral Nutrition, Enteral Nutrition Board of D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN*. 2009;33:472-500.
- 7 Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:413-425.
- 8 Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009;28:445-454.
- 9 Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1).
- 10 Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation*. 2011;91:1321-1325.
- 11 Yilmaz G, Koksali I, Aydin K, Caylan R, Sucu N, Aksoy F. Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization. *JPEN*. 2007;31:284-287.
- 12 van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:474-482.
- 13 Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, et al. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2006;81:747-752.

## 8.2.3 Psychoonkologische Unterstützung

### 8.2.3.1 Einleitung

Patienten, die sich einer allogenen SZT unterziehen, sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität der Behandlung, belastenden Behandlungsbedingungen (u.a. Isolation) und einer häufig langwierigen und komplikationsreichen Rekonvaleszenz konfrontiert. Diese häufigen und im Vergleich zu anderen onkologischen Therapien auch in stärkerem Ausmaß auftretenden Probleme erfordern, dass SZT-Patienten und ihre Angehörigen aktiv durch einen psychoonkologischen Dienst aufgesucht und, wann immer möglich, auf die Bewältigung psychischer Belastungen durch die Therapie und die unvermeidlichen Nebenwirkungen vorbereitet werden. Das psychoonkologische Team sollte interdisziplinär besetzt (Psychologe/Psychotherapeut, Sozialarbeiter, Kreativtherapeut) und psychoonkologisch fortgebildet sein und einen integralen Teil des Behandlungsteams bilden. Für Mitarbeiter aller Berufe sollte es auf der SZT-Station regelmäßige Supervisions- und Fortbildungsangebote geben.

### 8.2.3.2 Anwendung

Die Psychoonkologische Leitlinie Stammzelltransplantation (PO-LL-SZT) zielt auf die psychosoziale Belastung und psychoonkologische Unterstützung von Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation durchlaufen sowie auf ihre Angehörigen. Die Leitlinie definiert die Erfassung des psychosozialen Bedarfs,

daran anknüpfende psychosoziale Maßnahmen im gesamten Behandlungsverlauf und in der Nachsorge der Patienten sowie ihrer Angehörigen. Darüber hinaus fokussiert die Leitlinie auch Bedarf und Bedürfnisse des medizinisch-pflegerischen und psychosozialen Teams.

#### 8.2.3.3 Ziel und Zweck

Patienten, die eine allogene SZT durchlaufen, leiden häufig unter einer Reihe von schweren Nebenwirkungen, die zu einer erheblichen Herabsetzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen können. Diese Beeinträchtigungen betreffen praktisch alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related Quality of Live; HrQoL) wie körperliche, emotionale, kognitive, rollenbezogenen, soziale Funktionen sowie eine Reihe von spezifischen Symptomen (u.a. Schmerz, Übelkeit, Schlafstörungen, Fatigue). Diese Einschränkungen der HrQoL werden vor allem durch Nebenwirkungen der Hochdosistherapie und Nachwirkungen der SZT verursacht. Neben- und Nachwirkungen können – verursacht vor allem durch chronische Spender-gegen-Wirt-Reaktionen oder durch eine anhaltende Fatigue – über sehr lange Zeiträume, unter Umständen über mehrere Jahre starke Belastungen hervorrufen und auch lange Zeit nach Abschluss der Behandlung erstmalig auftreten. Sowohl akute wie chronische Beschwerden können und sollten routinemäßig erfasst sowie mit geeigneten medizinisch-pflegerischen und psychosozialen Maßnahmen behandelt und angegangen werden.

Akute Nebenwirkungen wie massive Mukositis, hohes Fieber oder starke Flüssigkeitseinlagerung können die Patienten während der Akutbehandlung derart beeinträchtigen, dass sie gezielten psychosozialen Interventionen in dieser Phase nicht oder nur sehr schwer zugänglich sind. Daher sollten, soweit möglich, vorbereitende Interventionen zu einem früheren Zeitpunkt (präventiv) angeboten sowie Bewältigungs- und Problemlösefähigkeiten der Patienten, aber auch ihrer Unterstützer (Partner, Eltern, Freunde...) gefördert und eingeübt werden. Zu einem frühen Zeitpunkt der Akutbehandlung sollte ein Mitarbeiter des psychoonkologischen Teams Kontakt mit dem Patienten aufnehmen und, soweit möglich, den Patienten und seine Familie auch im weiteren Verlauf der Behandlung als „Bezugstherapeut“ begleiten.

Menschen reagieren äußerst unterschiedlich auf Extrembelastungen und die individuelle Reaktion in der Akutphase von Belastungen ist nur schwer vorhersagbar. Da bereits in der Vorgeschichte aufgetretene und/oder persistierende psychische Komorbiditäten vor dem Behandlungsbeginn oft nicht erfasst werden können, ist die Erhebung psychosozialer Belastungen zu Beginn der Behandlung umso wichtiger.

Transplantationskandidaten mit unterschiedlich intensiver Vorbehandlung auf anderen onkologischen Stationen gehen mit anderen Voraussetzungen und Erfahrungen auf die STZ-Station als Patienten, deren erste spezifische stationäre Behandlung die SZT ist. Bei einer direkten Aufnahme aufgrund eines chronischen Verlaufs der hämatologischen Erkrankung fällt die Entscheidung für die SZT und für den richtigen Zeitpunkt schwerer und beschäftigt die Patienten oft noch nach der Aufnahme. Patienten mit schnellem Krankheitsprogress sind dagegen in vielen Fällen sehr froh, wenn die SZT möglichst kurzfristig beginnen kann.

Patienten, die vor der Transplantation stationär auf anderen onkologischen Stationen behandelt wurden, können einerseits bei unkomplizierten Verläufen gefasster mit der Aussicht auf eine SZT umgehen, andererseits fürchten Patienten mit komplizierteren und möglicherweise nur schwer oder kaum bewältigten Behandlungsverläufen eine noch deutlich höhere und noch schwerer auszuhaltende Belastung durch die SZT. Ein Teil der stationär vorbehandelten Patienten musste bereits die Erfahrung machen, dass bei erhoffter Heilung ein Rezidiv aufgetreten ist. Für andere Patienten ist die Vorbehandlung Teil eines Behandlungsplans, der von Beginn an eine SZT einschließt. Für die Konzeption der psychoonkologischen Begleitung ist die genaue Kenntnis und Berücksichtigung der Vorerfahrungen sehr wichtig.

#### 8.2.3.4 Ablauf

Der Erstkontakt eines Mitgliedes des psychosozialen Teams mit Patienten und/oder Angehörigen soll möglichst frühzeitig vor oder spätestens bei Aufnahme auf die SZT-Einheit erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt soll auch eine psychologische Diagnostik sowie eine Anamnese-, Ressourcen- und Belastungserhebung erfolgen, die im weiteren Verlauf bis hin in die Langzeitnachsorge ergänzt und bei Bedarf wiederholt werden.

#### Im Einzelnen:

- soziodemographischer Hintergrund (u.a. Familienstand und -situation, minderjährige Kinder, Beruf, Ausbildung), bisherigen Krankheits- und Behandlungsverlauf, Fragen zur Stammzellspende (verwandt/unverwandt, HLA-Übereinstimmungsgrad), Funktionseinschränkungen, soziale Belastungen (v.a. Arbeitsfähigkeit, weitere Erkrankungen/Behinderungen in der Familie)
- Bedürfnis nach psychosozialer Unterstützung



- Distress (Deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers)
- Angst und Depression (Health Questionnaire for Depression and Anxiety, PHQ 4)
- Lebensqualität (Skalen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC – QLQ-C30) und Modul zur Lebensqualität bei KMT Patienten (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; FACT BMT)

### Weitere Erhebungsbereiche

- Vertiefung der oben gen. Belastungsangaben: Ängste, Erwartungen, Befürchtungen, frühere Erfahrungen mit schweren Belastungen, affektive Störungen
- wichtigste Unterstützungspersonen und weitere wichtige Bezugspersonen, Frage nach psychosozialen, instrumentellen und spirituellen Ressourcen
- Umgang mit potenziellen Nebenwirkungen (v.a. Übelkeit, Schmerzen, Schwäche, Schlafstörungen)
- Problemlösefähigkeiten
- kognitive Leistungsfähigkeit; ggf. kurzer Test
- Substanzabhängigkeiten
- Schmerzwahrnehmung und -behandlung
- Erwartungen an psychosoziale Unterstützung, inkl. kreativtherapeutischer Verfahren, Sozialarbeit, Seelsorge, Selbsthilfe
- Regelung v. Vorsorgevollmachten, Patientenverfügungen, Early Integration Palliative Care
- Vorstellung der Angebote des Zentrums, der Klinik und des psychosozialen Netzwerks inkl. Kontaktdaten
- Teilnahme am Informations- und Vorbereitungsveranstaltungen
- Überreichung und Erläuterung von Informationsmaterialien
- Vereinbarung eines „Auftrages“ für die Akutbehandlung, sowohl bezogen auf Patienten wie auf die Bezugspersonen und minderjährige Kinder

Psychosoziale Maßnahmen richten sich in ihrer Art und Frequenz nach Bedarf und Bedürfnissen von Patienten und Angehörigen. Dazu gehören Krisenintervention, supportive Gespräche und kreativtherapeutische Verfahren, Sozialberatung, psychoedukative und psychotherapeutische Interventionen, insbesondere solche, die sich auf die Behandlung von Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen der medizinischen Therapie richten (z.B. Imaginations- und hypnotherapeutische Verfahren; Schmerzpsychotherapie), Paar- und Familiengespräche sowie Unterstützung der minderjährigen Kinder der Patienten. Diese Maßnahmen reichen über die akute Behandlungsphase hinaus und fokussieren auch die Problematik der Rückkehr in den Alltag und die Langzeitfolgen von Erkrankung und Behandlung.

Psychoonkologische Aktivitäten richten sich ebenso an das medizinisch-pflegerische Team, das in der SZT besonderen Herausforderungen und Belastungen ausgesetzt ist.

Nach Entlassung sollten die psychosozialen Mitarbeiter weiter für die Unterstützung von Patienten und Angehörigen zur Verfügung stehen. Dies kann im Rahmen der SZT-Ambulanz oder im Rahmen separater psychoonkologischer Sprechstunden erfolgen.

#### 8.2.3.5 Ausführende und Qualifikationen; Qualitätssicherung; Dokumentation

Empfohlen wird die Etablierung eines psychosozialen Teams im Sinne eines Liaisonkonzeptes. Rein konsiliarisches Hinzuziehen psychosozialer Leistungen im Einzelfall erscheint angesichts der regelmäßigen, erheblichen Belastungen von Patienten und Angehörigen sowie des medizinisch-pflegerischen Teams nicht ausreichend.

Die psychosozialen Daten werden im Verlauf erhoben und in geeigneten Dokumentationssystemen erfasst, die zum Teil auch den medizinisch-pflegerischen Teams zugänglich sind. Vertrauliche Inhalte der Patientengespräche müssen besonders geschützt dokumentiert werden und sind nur den psychoonkologischen Behandlern zugänglich.

Zum psychosozialen Team einer SZT-Einheit sollten ein/e Psychoonkologe/Psychoonkologin mit wissenschaftlich anerkannter psychotherapeutischer Weiterbildung und Fortbildung in Psychoonkologie nach DKG-Standard sowie ein/e Sozialpädagogin/Sozialpädagoge gehören und ggf. auch ein/e Kreativtherapeut/in, beide ebenfalls mit Fortbildung in Psychoonkologie. In enger Kooperation mit dem psychosozialen Team sollte ein Facharzt für Psychiatrie sowie eine Beratungsmöglichkeit für die minderjährigen Kinder der Patienten stehen. Angebote der Selbsthilfe für Patienten und für Angehörige sollten ebenfalls verfügbar sein.

Das psychosoziale Team soll regelmäßig fachspezifisch supervidiert werden. Es hat zudem die Aufgabe, regelmäßige Fortbildungen des medizinisch-pflegerischen Teams durchzuführen sowie über seine Arbeit zu berichten, z.B. im Rahmen von Fallbesprechungen.

---

#### **Literatur**

- Buhk, H. Psychosoziale Unterstützung in der Stammzelltherapie. in: Nicolaus Kröger, Axel R. Zander. Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. UNI-MED Bremen, London, Boston. 2011:170-181.
- Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:782-793.
- Hoodin F, Harper FWK, Posluszny DM. Psychological care of adult allogeneic transplant patients. in: *Allogeneic Stem Cell Transplantation Series: Contemporary Hematology*, Lazarus HM., Laughlin MJ. Springer. New York. 2010:619-656.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: The PHQ-4. *Psychosomatics. Journal of Consultation and Liaison Psychiatry.* 2009;50(6), 613-621.
- McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:357-368.
- Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers - Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie.* 2006;54:213-223.
- Schwarz R., Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* 2001;37:1345-1351.
- Syrjala KL, Artherholt SB. Assessment of Quality of Life in Hematopoietic Cell Transplantation Recipient, in Thomas' *Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation 4th Edition*, Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS. Editors. Wiley-Blackwell. 2009: Oxford; Hoboken, NJ. 502-514.
- Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30:3746-3751.