

5 SUPPORTIVE THERAPIE UND NACHSORGE

Mitglieder: Dr. Eva-Maria Wagner-Drouet, Mainz, koordinierend; PD Dr. Edgar Jost, Aachen; Prof. Dr. Christian Koenecke, Hannover

Version 1, Stand Juli 2018

Zusammenfassung

Auch wenn die transplantationsassoziierte Mortalität erfreulicherweise bei autologen Transplantationen gering ist, so treten unter und auch nach Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation relevante Komplikationen auf. Eine optimale Supportiv-Therapie ist essentiell um die Morbidität der Patienten zu reduzieren und auch die Lebensqualität entscheidend zu verbessern. Je nach Hochdosis-Chemotherapie und/oder Strahlentherapie-Regime ist mit unterschiedlichen Akut-Komplikationen oder auch Langzeitfolgen zu rechnen. Eine generelle S3-Leitlinie zur Supportivtherapie bei onkologischen Patienten ist unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> zu finden.

Gliederung

A Supportiv-Therapie der Transplantationsphase:

1. Übelkeit und Erbrechen
2. Orale Mukositis / Mundpflege
3. Gastrointestinale Mukositis / Diarrhöe
4. Hauttoxizität / Hautpflege
5. Transfusion und Wachstumsfaktoren: GCSF/EPO/ TPO
6. Ernährung

B Langzeit-Nachsorge

1. Impfungen
2. Fatigue / kognitive / neurologische Einschränkungen/Psychoonkologie
3. Zweitneoplasie
4. Kardiovaskuläre Komplikationen

C Allgemeine Aspekte

1. Fertilitätsprotektion
2. Physiotherapie / Sportmedizin / Reha

A - Supportiv-Therapie der Transplantationsphase

Vgl. auch Onkopedia-Leitlinie: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoesser-tumortherapie/@@view/html/index.html> und DKG Leitlinie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

Grundlagen

Die Gabe von Antiemetika vor Applikation zytoreduktiver Substanzen oder vor einer Strahlentherapie zur Konditionierung für eine autologe Stammzelltransplantation ist obligat. Als potente Antiemetika stehen vor allem Medikamente aus drei Substanzklassen zur Verfügung: 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten (5-HT₃-RA), Neurokinin 1-Rezeptor Antagonisten und Glucocortikoide. Weitere typischerweise eingesetzte Substanzen sind Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, Antihistaminika, Benzodiazepine, Neuroleptika, atypische Neuroleptika und Cannabinoide.

In Abhängigkeit vom emetogenen Potential der zur Konditionierung eingesetzten Substanzen werden Ein- bis Vierfachmedikamentenkombinationen eingesetzt. Im Verlauf der SZT kann trotz angemessener Prophylaxe Übelkeit und Erbrechen auftreten, wofür alternative Antiemetika-Konzepte zu Verfügung stehen.

Definition

Drei Formen des Nausea/Emesis-Komplexes werden unterschieden:

- 1.) Nausea/Emesis akut: innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der konditionierenden Therapie
- 2.) Nausea/Emesis verzögert: später als 24 Stunden nach Beginn der konditionierenden Therapie Dauer bis zu 5 Tage
- 3.) Antizipatorische Nausea/Emesis: psychisch bedingte Ursache, häufig erlernt/konditioniert durch vorangegangene Tumorthérapien und getriggert durch unspezif. externe Faktoren wie z.B. Geruch, Geschmack.

Risikofaktoren

Neben der Chemo-/Strahlentherapiedosis und dem emetogenen Potential der jeweiligen Substanz sind weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bekannt. Weibliche und junge Patienten sind häufiger betroffen und auch Patienten, die stark mit dem Auftreten dieser Symptomatik rechnen. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit hohem Alkoholkonsum in der Vorgeschichte ein geringeres Risiko.

Klinisches Bild: Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen.

Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen

Dezidierte Studien für die antiemetische Prophylaxe für Patienten, die sich einer autologen SZT unterziehen, sind nur begrenzt vorhanden und beziehen sich in erster Linie auf eine Konditionierung mit Melphalan. Bei dieser Therapie sollte eine Dreifachkombination bestehend aus einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, einem NK1-Rezeptor-Antagonisten (NK1-RA) und Dexamethason appliziert werden. Bei anderen Konditionierungsschemata ist die Datenlage unklar, hier sollte entsprechend des emetogenen Potentials der Einzelsubstanzen eine Zweifach- bis Vierfachkombination gewählt werden. Die Vierfachkombination, NK1-RA, 5-HT3-RA, Dexamethason und Olanzapin, wird erst seit kurzem bei hochemetogenen Substanzen empfohlen. Das emetogene Potential einer Einzelsubstanz und die diesbezüglich empfohlene antiemetische Prophylaxe werden regelmäßig von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften publiziert:

Tabelle 1: Empfehlung der prophylaktischen Antiemese nach Fachgesellschaften

	ASCO 2017 (PMID: 28759346)	ESMO 2017 (PMID: 27815710)	NCCN 2017 (PMID: 28687576)
Hochdosistherapie zur SZT	NK1-RA, 5-HT3-RA, Dexamethason	NK1-RA, 5-HT3-RA, Dexamethason	Keine Angaben
Mehrtageschemotherapie	Antiemetika entspr. der Risikoklasse der Therapie (Radiatio oder Chemotherapie) täglich vor Therapie und für zwei weitere Tage	NK1-RA, 5-HT3-RA, Dexamethason	Kombination von Antiemetika (NK1-RA oder Olanzapin, 5-HT3-RA, Dexamethason) entspr. der Risikoklasse der Therapie (Radiatio oder Chemotherapie) täglich vor Therapie und für bis zu drei weiteren Tage

Therapie von Übelkeit und Erbrechen

Im Rahmen einer autologen SZT kommt es aus unterschiedlichen Gründen zu Übelkeit und Erbrechen, auch trotz adäquater antiemetischer Prophylaxe. Neben der Beseitigung anderer Ursachen von Übelkeit und Erbrechen sollten für die Therapie ein anderes Präparat/andere Präparate gewählt werden, als bereits zur Prophylaxe verwendet wurden. Insgesamt ist die Studienlage zur Therapie von Erbrechen nur sehr eingeschränkt vorhanden. Häufig, teils auch in Kombination, eingesetzte Präparate sind: Neuroleptika und Dopamin-Rezeptor Antagonisten (Olanzapin, Haloperidol, Metoclopramid, Levomepromazin, Alizaprid), Benzodiazepine (Lorazepam, Alprazolam) und Antihistaminika (Dimenhydrinat). Dabei sollte beachtet werden, dass diese An-

tiemetika möglichst intravenös und nach festem Applikationsschema verordnet werden sollten und nicht als Bedarfsmedikation.

Literatur

Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, Brandt D, Dolan DE, Ellis G, Kim EJ, Kirkegaard S, Kloth DD, Lagman R, Lim D, Loprinzi C, Ma CX, Maurer V, Michaud LB, Nabell LM, Noonan K, Roeland E, Rugo HS, Schwartzberg LS, Scullion B, Timoney J, Todaro B, Urba SG, Shead DA, Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):883-93.

DGHO: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@@view/html/index.html>

Gralla RJ1, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2971-94.

Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM, Herrstedt J, Brames MJ. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2017 Jan;25(1):303-8.

Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3240-61.

Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2482-94.

Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Go A, Smith SE, Rodriguez TE. 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 Jan;19(1):49-55.

Svanberg A, Birgegård G. Addition of Aprepitant (Emend®) to Standard Antiemetic Regimen Continued for 7 Days after Chemotherapy for Stem Cell Transplantation Provides Significant Reduction of Vomiting. *Oncology*. 2015;89(1):31-6.

A.2. Orale Mukositis / Mundpflege

Vgl. auch DKG-Leitlinie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

Grundlagen

Komplikationen die Mundhöhle betreffend sind häufig und betreffen 30-70% aller Patienten nach Stammzelltransplantation (1). Sie reichen von milden, meist vorübergehenden Veränderungen wie Geschmacksstörungen bis hin zu schwerwiegender, schmerzhafter Schädigung der Mukosa. Pathophysiologisch wird die orale Mukositis unter Transplantation als mehrstufiger Prozess verstanden: Im ersten Schritt wird eine direkte Chemo- oder Strahlentherapie-assoziierte Schädigung der Mukosa angenommen. Durch die mikrobielle Besiedelung der Mukosa und Imbalance proinflammatorischer Zytokine wie TNFalpha Interleukin 1 und veränderte Transkription von NFkB wird die Entstehung der Mukositis begünstigt. Genetische Voraussetzungen des Patienten, die Chemotherapie-Metabolisierung oder Polymorphismen proinflammatorische Mediatoren betreffen bedingen eine patientenindividuelle Vulnerabilität.

Risikofaktoren für die akute Mukositis der Frühphase sind:

- Myeloablative Konditionierung (HD-Melphalan)
- TBI oder MTX-basierte Konditionierung
- mangelnde Mundhygiene
- unzureichende antimikrobielle Prophylaxe
- mechanische Traumen (Prothesen, Bissverletzungen...)

Klinisches Bild / Symptome / Diagnostik

Während der Aplasie der Hämatopoese stehen folgende Veränderungen im Vordergrund:

- oropharyngeale Mukositis (als Ausdruck der Toxizität der Konditionierung)
- Infektion der Mukosa (Soor, HSV/CMV)
- parodontale/dentale Infektionen (bakteriell)
- Xerostomie (als Folge der Konditionierungstherapie, Medikamenten-Nebenwirkung z.B. anticholinerge Wirkung)

- Geschmacksveränderung
- Blutungen
- Schleimhautveränderungen durch Medikamente

Unter myeloablativer Konditionierung, insbesondere nach Ganzkörperbestrahlung (TBI), entwickeln ca 60-80% der Patienten eine Mukositis. Typischerweise sind die ersten klinischen Anzeichen einer beginnenden Mukositis 5-10 Tage nach Beginn der Konditionierungstherapie mit Erythem und Atrophie der Mukosa sichtbar. Ulzerationen treten meist 6-11 Tage nach der Konditionierung auf. Am häufigsten sind die Seitenränder der Zunge sowie die labiale und buccale Mukosa betroffen. Die Abheilung benötigt meist 1-2 Wochen und tritt etwa mit Rekonstitution der Granulozyten ein.

Die klinische Klassifikation erfolgt nach WHO oder CTC-Kriterien, zusätzlich existiert auch ein Questionnaire zur täglichen Erfassung (OMDQ) nach Stiff et al.

Orale Infektionen während der Aplasie werden häufig durch Herpesviren (HSV, seltener VZV oder CMV), Candida spec oder gram-positive Bakterien (Streptococcus viridans, Streptococcus mutans, seltener auch gram negative Bakterien Pseudomonas aeruginosa oder Escherichia coli) verursacht. Durch die fehlende Immunantwort des Patienten wird die klinische Diagnose durch nicht typische Erscheinungsform der Infektion erschwert, hier ist eine mikrobiologische bzw virologische Diagnostik zwingend erforderlich. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika, Antimykotika und antiviralen Medikamenten reduziert insbesondere in der Frühphase die Schwere der oralen Mukositis und die Häufigkeit infektiöser Komplikationen.

Dysfunktion der Speicheldrüsen

Dysfunktion der Speicheldrüsen tritt häufig auf. In der Frühphase nach Konditionierung beschreiben Patienten eine Xerostomie oder auch eine Veränderung der Speichelzusammensetzung. Durch Fehlen der serösen Speichelkomponente kommt es zu erhöhter Viskosität mit verminderter Clearance, gelegentlich kommt es auch zu Hypersalivation. Medikamentennebenwirkungen (z.B. anticholinerge Wirkung) können diese Effekte zusätzlich verstärken. Mit einer Besserung kann innerhalb der ersten 3-6 Monate gerechnet werden. Durch die verminderte Speichelfließrate werden aufsteigende Infektionen der Speicheldrüsen, Karies und infektiöse Komplikationen der Mukosa begünstigt.

Prophylaxe und Therapie

Prophylaxe

Vor einer Stammzelltransplantation sollten Patienten zahnärztlich untersucht werden, um bereits bestehende Probleme (chronische Infektionen, Parodontitis sowie bestehende Karies) möglichst im Vorfeld zu behandeln. Zusätzlich sollte eine Schulung des Patienten zur optimalen Mundhygiene (oral care Protokoll) durchgeführt werden, um während und nach der Stammzelltransplantation Zähne und Zahnfleisch bestmöglich zu schützen. Zur Vermeidung von Infektionen und Pflege der Mukosa ist es wichtig, die Plaquebildung soweit möglich zu reduzieren und Debris zu entfernen. Die tägliche Mundhygiene mit Zahnbürste und Mundspülung, ggf auch Zahnseide, sollte möglichst auch in der Aplasie und bei bestehender Mukositis durchgeführt werden, auch wenn sie unangenehm sein kann. Es sollten, wenn möglich, weiche Zahnbürsten mit Nylon-Borsten verwendet werden, die an der Luft trocken und regelmäßig gewechselt werden.

Die mehrfach tägliche Mundspülung mit alkoholfreien Lösungen dient auch bei reduzierter Speichelproduktion oder zähflüssigem Speichel dazu, die Schleimhäute optimal zu befeuchten und Speisereste oder abgestorbene Schleimhaut zu entfernen.

Noxen wie Rauchen oder hochprozentige alkoholhaltige Getränke sollten gemieden werden, um die Schleimhäute nicht weiter zu reizen.

Angewohnheiten, die die Mukosa verletzen könnten wie „Lippen-Beißen“ oder Knirschen sollten vermieden werden (ggf Aufbiss-Schiene anfertigen lassen).

Herausnehmbare Prothesen sind zweimal täglich zu reinigen. Fluoride und fluoridhaltige Zahncremes können bei einigen Patienten hilfreich eingesetzt werden (S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ bei onkologischen Patienten 2017).

In den USA wurde Palifermin (keratinocyte growth factor 1) von der FDA zur Vorbeugung der schweren Mukositis zugelassen. Bei Patienten nach autologer Transplantation (TBI-basiert) konnte die Schwere der Mukositis verringert werden. In Europa wurde das Medikament bei widersprüchlichen Daten vom Markt genommen (MASCC/ISOO-Leitlinien 2014).

Eine Prophylaxe durch Kälteexposition mit Eiswürfeln parallel zur Konditionierungstherapie war bei kurzwirksamer, als Bolus applizierter Chemotherapie wie beispielsweise Melphalan ebenfalls wirksam. Durch die Kälte-induzierte Vasokonstriktion wird die Exposition der Schleimhaut vermindert und die Schwere der späteren Mukositis günstig beeinflusst.

Tabelle 1: Tägliche Mundhygiene

Zähneputzen	Zahnbürste mit weichen Nylon-Borsten, ggf elektrisch / Ultraschall-unterstützt
Zahnseide/ interdental-Bürstchen	atraumatische Benutzung, wenn Patient geübt ist
Zahncreme	ggf Kinderprodukte, ggf. mit Fluorid
Mundspülung	0,9% NaCl, ggf. mit Na-Bicarbonat versetzt alle 4 Stunden Bepanthen-MSL (ggf verdünnen) 0,12%-0,2% Chlorhexidin

Belastbare Evidenz für den Einsatz von Low-level Lasertherapie gibt es nicht, einige Publikationen legen einen positiven Effekt in Patientensubgruppen dar (MASCC/ISOO Leitlinie 2014)

Therapie:

Prophylaxe und Therapie der Mukositis entsprechen sich in großen Teilen. Die Durchführung der konsequenten Mundhygiene (sowohl durch Patient als auch mitbetreuenden Zahnarzt) ist sowohl Prophylaxe als auch Bestandteil der Therapie. Darüber hinaus stehen Maßnahmen zur Symptomkontrolle im Vordergrund.

Mundspüllösungen (0,9% NaCl-Lösung), insbesondere gekühlte Lösungen, helfen, die Schleimhäute zu befeuchten und sind bereits schmerzlindernd, ggf kann zur pH-Stabilisierung noch Natriumbicarbonat zugesetzt werden (ca 2EL/1l). Zusätzlich können pflegende Mundspüllösungen mit Dexpanthenol oder anästhetische Zusätze wie Lidocain, Diphenhydramin oder Doxepin (0,5%) hilfreich sein. Gekühlte Tees (z.B. Salbei oder Minze) können ebenfalls Verwendung finden, Kamille allerdings verstärkt die Mundtrockenheit.

Lippen sollten mit fetthaltigen Cremes gepflegt werden.

Da die orale Mukositis häufig starke Schmerzen verursacht, ist frühzeitig eine adäquate Schmerztherapie einzuleiten. Neben lokalen Anästhetika in Form von Mundspülungen, Cremes, Salben oder auch Sprays ist der großzügige Einsatz von Opioiden meist i.v. sinnvoll. Bei ausgeprägter Mukositis sollten Beläge, die nicht durch Spülung gelöst werden können, vorsichtig durch die Pflege mit einem Gaze-Pad entfernt werden, ggf kann auch eine Spülung mit verdünnter Wasserstoffperoxid-Lösung hilfreich sein.

Eine Mukositis erschwert die orale Nahrungsaufnahme, so dass bei einer Vielzahl von Patienten vorübergehend eine parenterale Ernährung notwendig wird (siehe auch Kapitel A.6.). Sprechen und Mundhygiene sind schmerzbedingt ebenfalls eingeschränkt. Eine unzureichend durchgeführte Mundhygiene unterhält jedoch die chronische Inflammation und begünstigt Superinfektionen. Bei sehr starker Ausprägung der Mukositis, Veränderung des Speichelflusses und ggf zusätzlicher Blutungsneigung besteht die Gefahr der Aspiration und Verlegung der Atemwege.

Liegt eine Infektion vor, so ist diese zielgerichtet mit Virustatika, Antibiotika oder Antimykotika zu behandeln.

Literatur

Alborghetti MR, Corrêa ME, Adam RL, Metze K, Coracin FL, de Souza CA, Cintra ML. Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med.* 2005 Sep;34(8):486-93

Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013 Nov;21(11):3233-41.

Boer CC, Correa ME, Miranda EC, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Apr;45(4):705-11.

Bogunia-Kubik K, Polak M, Lange A. TNF polymorphisms are associated with toxic but not with aGVHD complications in the recipients of allogeneic sibling haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Sep;32(6):617-22.

Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, Hoodin F, Johnston L, Lawitschka A, McDonald GB, Opiari AW, Savani BN, Schultz KR, Smith SR, Syrjala KL, Treister N, Vogelsang GB, Williams KM, Pavletic SZ, Martin PJ, Lee SJ, Couriel DR. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jul;21(7):1167-87

Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer.* 2006 Feb;14(2):137-46.

Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, Quinn B, Epstein JB, Blijlevens NM, Waltimo T, Passweg JR, Correa ME, Dahlöf G, Garming-Legert KU, Logan RM, Potting CM, Shapira MY, Soga Y, Stringer J, Stokman MA, Vokurka S, Wallhult E, Yarom N, Jensen SB. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015 Jan;23(1):223-36.

Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, Hazenberg MD, de Soet JJ, de Lange J, Rozema FR. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:378281.

Laaksonen M, Ramseier AM, Rovó A, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Zitzmann NU, Waltimo T. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. *J Dent Res.* 2011 Oct;90(10):1177-82.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014 May 15;120(10):1453-61.

Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, Mori T, Osaguona A, Weikel DS, Elad S, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013 Jan;21(1):327-32.

Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Cancer Ther.* 2004 Jul 1;1(4):219-29.

Schubert M et al Oral complications of Hematopoietic cell transplantation In "Thomas Hematopoietic Cell Transplantation" 5th Edition, 2016, Chapter 101, 1242-56.

Schubert MM, Epstein JB, Lloid ME, Cooney E. Oral infections due to cytomegalovirus in immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med.* 1993 Jul;22(6):268-73.

Sonis S, Antin J, Tedaldi M, Alterovitz G. SNP-based Bayesian networks can predict oral mucositis risk in autologous stem cell transplant recipients. *Oral Dis.* 2013 Oct;19(7):721-7.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004 Apr;4(4):277-84.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004 Dec 16;351(25):2590-8.

Stiff PJ, Erder H, Bensinger W, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, Lu ZJ, Spielberger R. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant.* 2006 Feb;37(4):393-401.

Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 1;34(11):1524-9.

van der Beek MT, Laheij AM, Raber-Durlacher JE, von dem Borne PA, Wolterbeek R, van der Blij-de Brouwer CS, van Loveren C, Claas EC, Kroes AC, de Soet JJ, Vossen AC. Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Sep;47(9):1222-8.

A.3. Diarrhöe

Vgl. auch: DKG Leitlinie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-komplikationen-schwerpunkt-diarrhoe-und-colitis-bei-patienten-mit-haematologischen-und-onkologischen-erkrankungen/@@view/html/index.html>

Grundlagen

Insbesondere nach der Hochdosischemotherapie im Rahmen der autologen Stammzelltransplantation kommt es häufig zu schwerwiegenden Schleimhautschädigungen im Mundbereich und im kompletten Magendarmtrakt. Diese beginnt meist ab der Phase der Neutropenie und klingt mit Beginn der Regeneration in der Regel wieder ab. Neben den Diarrhöen können auch Bauchkrämpfe und Subileus sowie Ileus Folgen einer Hochdosischemotherapie sein. Im schlimmsten Fall kann es auch zu einem akuten Abdomen mit Peritonitis, einer Magen-Darm-Blutung oder zu einer Darmperforation kommen.

Klinisches Bild, Symptome, Diagnostik

Neben den meist wässrigen Diarrhöen gehören Übelkeit und Bauchkrämpfe zu üblichen Symptomen im Rahmen einer gastrointestinalen Toxizität nach Hochdosischemotherapie. Eine tägliche und komplette klinische Untersuchung des Abdomens gehört in der Phase der Neutropenie zum Standard. Es müssen täglich in den Laborwerten die Entzündungszeichen und die Elektrolyte, inkl. Calcium und Magnesium, bestimmt werden. Eine Ultraschalluntersuchung kann zur Bestimmung des Ausmaßes der Darmwandverdickung beitragen, im Falle eines akuten Abdomens muss ein CT Abdomen notfallmäßig erfolgen. Eine Stuhlkultur auf pathogene Keime inkl. *Clostridium difficile* ist bei Diarrhöen immer indiziert. Elektiv, z.B. bei Endemien oder klinischem Kontext, kann auch eine Untersuchung auf spezifische Keime wie Noroviren sich als sinnvoll erweisen.

Prophylaxe und Therapie

Eine prophylaktische Antibiose ist bei der autologen Stammzelltransplantation optional, da die Dauer der Neutropenie bei Einsatz von peripher gewonnenen Stammzellen meist unter 10 Tagen liegt. Gyrasehemmer in Form von Ciprofloxacin oder Levofloxacin sind in Abhängigkeit der Resistenzerhebungen des jeweiligen Krankenhauses möglich (siehe auch Onkopedia Leitlinien „Diarrhoe und andere gastrointestinale Komplikationen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen“ und „Bakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie – Prophylaxe“).

Im Falle von Diarrhöen ist die ausreichende Gabe von Flüssigkeit mit gleichzeitigem Ausgleich der Elektrolyte der wichtigste Aspekt. Bei Verdacht auf eine Infektion durch *Clostridium difficile* sollte bis zu Ausschluss oder Bestätigung die Gabe von Metronidazol erfolgen. Bei Nachweis von *C. diff* kann auch orales Vancomycin eingesetzt werden. Andere Bakterien oder Viren benötigen ggf. eine gezielte Therapie. Bis zum Ausschluss einer infektiologischen Ursache der Diarrhöen sollte auf die Gabe von Loperamid verzichtet werden. Eine teilweise Nahrungskarenz und Umstellung auf leichte Kost kann die gastrointestinalen Beschwerden gegebenenfalls verbessern. In diesem Fall sollte zeitnah die Option einer parenteralen Ernährung erwogen werden. Bei zeitgleich schmerzhaftem Bauch ist häufig die Verabreichung von Morphinen indiziert, diese können jedoch auch Entwicklung eines Ileus beitragen.

Literatur

Maschmeyer G für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der DGHO. Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten – Übersicht. *Onkopedia Leitlinien* 2018.

Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, Schalk E, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT; AGIHO Working Group. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018 Jan;97(1):31-49.

A.4. Hauttoxizität / Hautpflege

Vgl. auch DKG-Leitlinie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

Grundlagen

Chemotherapie/Strahlentherapie schädigen je nach eingesetztem Medikament in unterschiedlicher Ausprägung die Haut. Zum einen ist eine direkte toxische Wirkung der Zytostatika / Radiotherapie auf die Haut möglich, zum anderen werden einige Chemotherapeutika auch über den Schweiß ausgeschieden und können somit lokale Reizungen verursachen. Insgesamt ist die Haut verstärkt pflegebedürftig und empfindlicher gegenüber kleinen Verletzungen, so dass die natürliche Barrierefunktion während und einige Wochen nach der Hochdosistherapie gestört ist.

Neben spezifischen Medikamentennebenwirkungen sollten auch differentialdiagnostisch allergische Reaktionen / Unverträglichkeiten bedacht werden. Einige Zytostatika erhöhen die Lichtempfindlichkeit der Haut, so dass ein konsequenter Sonnenschutz notwendig wird.

Gehäuft treten Hautveränderungen in der Hochdosistherapie bei hochdosiertem Cytarabin und Thiotepa auf (30-50%).

Klinisches Bild / Symptome / Diagnostik

Hautveränderungen unter Hochdosistherapie sind vielfältig. Die meisten Patienten beschreiben eine verstärkte Hauttrockenheit mit begleitendem Juckreiz, gelegentlich auch ein Exanthem. Häufig treten Hyperpigmentierungen auf, die ohne Krankheitswert sind und sich im Laufe der nächsten Monate selbständig rückbilden. Eine besondere Form der Hautnebenwirkung ist das Hand-Fuß-Syndrom (Synonyme: palmo-plantare Erythrodyssäthese, Chemotherapie-induziertes akrales Erythem). Betroffene Patienten beschreiben initial ein schmerzhaftes Hitzegefühl an Handflächen und Fußsohlen, meist treten ein Erythem und eine Schwellung hinzu, Blasenbildung ist ebenfalls möglich. Eine exfoliative Schuppung ist typisch während der Abheilung.

Prophylaxe und Therapie

Zur Prophylaxe ist es notwendig, eine konsequente (tägliche) Körperhygiene durchzuführen. Um die Haut nicht zusätzlich zu belasten, wird die Verwendung pH-neutraler Duschgels ohne Parfum-Zusätze und der Verzicht auf ggf reizende Inhaltsstoffe (wie z.B. Deodorant mit Alkohol oder Naturkosmetika mit ätherischen Ölen) empfohlen. Bei einigen Zytostatika (z.B. Thiotepa) wird mehrfach tägliches Duschen empfohlen.

Werden Zytostatika über die Haut ausgeschieden, so sollte die Wäsche (Leibwäsche, Bettwäsche) mindestens 1x täglich (ggf. auch mehrfach pro Tag) gewechselt werden.

Verletzungen der Haut sollten vermieden werden, daher sollte keine Rasur oder Nagelpflege während der Akut-Phase der Hochdosistherapie durchgeführt werden.

Um die Barriere-Funktion der Haut zu verbessern, ist tägliches Eincremen mit Pflegelotionen (pH-Neutral, parfum-arm, 5-10% Harnstoffgehalt) sinnvoll.

Mechanische Belastung sollte vermieden werden. Kühlung wird von vielen Patienten als lindernd beschrieben.

Literatur

Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010 Sep;8(9):652-61.

Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM, Kronawitter U, Bolz G, Potenberg J, Tauchert F, Al-Batran SE, Schneeweiss A. Mopisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1;33(22):2444-9.

A.5. Transfusion und Wachstumsfaktoren: G-CSF/EPO/ TPO

Grundlagen

Ein Großteil der Patienten, die sich einer autologen SZT unterziehen, benötigen in der Phase der zu erwartenden Aplasie von 12-21 Tagen eine oder mehrere Transfusionen. Dabei handelt es sich meist um Erythrozyten- (EK) oder Thrombozytenkonzentrate (TK). Andere Blutprodukte wie Granulozyten, Frischplasmen, Immunglobuline oder Einzelfaktoren der Gerinnung finden nur sehr selten Einsatz im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation. Bei den Wachstumsfaktoren steht die Verwendung von G-CSF zur Verkürzung der Neutropeniedauer im Vordergrund. Der Nutzen von G-CSF besteht vor allem in der Verringerung der Komplikationsrate durch Infektionen und der Verkürzung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Klinisches Bild, Symptome, Diagnostik

Die Transfusion von EKs erfolgt aus der Zusammenschau von Hämoglobinwert und einer Symptomatik wie Schwäche, Dyspnoe und Kreislaufstabilität. Für die Gabe von TKs hingegen werden in der Regel die Thrombozytenwerte von $< 10 \text{ G/l}$ herangezogen. Eine rein symptomorientierte Transfusion von TKs ist zwar auch laut Studienlage möglich, erfordert jedoch eine zweimalige tägliche klinische Untersuchung auf Blutungszeichen. Die Verabreichung von G-CSF erfolgt systematisch, ohne das Eintreten einer febrilen Neutropenie abzuwarten.

Prophylaxe und Therapie

Transfusionen:

Alle Blutprodukte werden zur Vermeidung einer Transplant gegen Wirt Reaktion bestrahlt und die EKs werden regelhaft leukozytendepletiert. Die Asservierung von autologen EKs ist in der Regel im Rahmen der autologen SZT nicht möglich.

Erythrozytenkonzentrate:

Eine Transfusion von 1 EK wird ab einem Hb-Wert von $< 7-8 \text{ g/dl}$ empfohlen, wobei aktuell bei einem stabilen Patienten ein Wert von < 7 als Grenzwert angenommen wird. Bei einem Hb-Wert von $7 - 8 \text{ g/dl}$ ist die Symptomatik des Patienten entscheidend. In der Regel reicht die Gabe von 1 EK, die regelhafte Gabe von 2 EKs ist nicht indiziert. Es liegen keine Daten vor, die eine Transfusion von EKs bei Hb-Werten von $> 8 \text{ g/dl}$ unterstützen. Bei akutem Blutverlust wird entsprechend der Schwere des Blutungsereignisses reagiert.

Thrombozytenkonzentrate:

Die Transfusion von 1 TK erfolgt bei einem Wert von $< 10 \text{ G/l}$. Ein Transfusionstrigger, der nur von der Klinik abhängig gemacht wird oder von 5 G/l , kann nur dann eingesetzt werden, wenn 2 x/d eine komplette klinische Untersuchung Blutungszeichen ausschließt. Bei dieser Strategie, die zu einer Verringerung der eingesetzten TKs führt, kommt es häufiger zu kleineren oder auch größeren Blutungskomplikationen, die sich aber nicht auf das Überleben der Patienten auswirken. Bei Blutungsereignissen werden entsprechend der Schwere des Blutungsereignisses auch bei Thrombozytenwerten von über 10 G/l TKs verabreicht, die Empfehlung richtet sich nach den Vorgaben der Richtlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer. Gleiches gilt auch für die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten vor Eingriffen bei bestehender Thrombopenie.

G-CSF:

Mehrere Studien haben einen klinischen Nutzen durch die Gabe von G-CSF im Rahmen der autologen SZT nachgewiesen, insbesondere bei der autologen SZT mit Knochenmarkstammzellen, jedoch auch bei der Verwendung von peripher gewonnenen Stammzellen. Die Dauer bis zu Erreichen eines „engraftments“ der Granulozyten wird verkürzt, und es resultiert eine Verminderung des Einsatzes von Antibiotika und eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Die mittlerweile weit verbreitete Nutzung von mittels G-CSF peripher gewonnenen Stammzellen führt zu einer Verkürzung der Dauer der Neutropenie und Thrombopenie sowie einer kürzeren Liegezeit im Krankenhaus. Trotzdem ergibt sich auch hier in Bezug auf die Aufenthaltsdauer weiterhin ein Vorteil durch die Gabe von G-CSF.

In der Regel erfolgt die Gabe von G-CSF einmal täglich subkutan in einer Dosierung von $5 \mu\text{g/kg}$ für Filgrastim oder $150 \mu\text{g/m}^2$ für Lenograstim. Der Beginn des G-CSF erfolgt zwischen d 1 und d 5 nach d 0 der SZT und wird bis zu Granulozyten $> 500/\mu\text{l}$ fortgesetzt. In mehreren Studien wurde die Gleichwertigkeit von Pegfilgrastim 6 mg in dieser Indikation nachgewiesen, eine Zulassung für diese Indikation steht jedoch aus. Die in den USA weit verbreitete Verwendung von GM-CSF ist im Europäischen Raum aufgrund einer fehlenden Zulassung nicht gegeben.

Literatur

www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user.../QLL_Haemotherapie_2014.pdf

Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 27;1:CD011305.

Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Michael F Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 18;(11): DOI:10.1002/14651858.CD010983.pub2

Gerds A, Fox-Geiman M, Dawravoo K, Rodriguez T, Toor A, Smith S, Kiley K, Fletcher-Gonzalez D, Hicks C, Stiff P. Randomized phase III trial of pegfilgrastim versus filgrastim after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 May;16(5):678-85.

Schmitz N1, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuynck HM, Link H, Zander A, Barge A. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 1996 Feb 10;347(8998):353-7.

Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leigh NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212.

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Llewelyn C, Littlewood T, Soutar R, Norfolk D, Coplestone A, Smith N, Kerr P, Jones G, Raj K, Westerman DA, Szer J, Jackson N, Bardy PG, Plews D, Lyons S, Bielby L, Wood EM, Murphy MF; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2013 May 9;368(19):1771-80.

Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, Mahlke U, Ho A, Schaich M, Kramer M, Kaufmann M, Leimer L, Schwerdtfeger R, Conradi R, Dölken G, Klenner A, Hänel M, Herbst R, Junghanss C, Ehninger G; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet.* 2012 Oct 13;380(9850):1309-16.

A.6. Ernährung

Vgl auch ESPEN-Guidelines zur Ernährung bei onkologischen Patienten.

Grundlagen

Aufgrund der typischen Nebenwirkungen einer Hochdosis-Chemo- oder Strahlentherapie, insbesondere höhergradige Mukosiden oder Übelkeit und Erbrechen, wird die orale Nahrungsaufnahme bei vielen Patienten signifikant eingeschränkt. Der notwendige Nährstoffbedarf kann durch die übliche Kost häufig nicht ausreichend gedeckt werden, deshalb ist eine zusätzliche Supplementation mit Nährstoffen notwendig (enteral oder parenteral). Bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation unterscheidet sich die Indikation für eine enterale Sondenernährung nicht von der bei Patienten mit konservativ behandelten malignen Erkrankungen, jedoch sollte das erhöhte lokale Blutungs- und Infektionsrisiko berücksichtigt werden. Bei Mukositis kann auch frühzeitig eine parenterale Ernährung erfolgen, jedoch ist ansonsten eine enterale prinzipiell der parenteralen vorzuziehen, da sie weniger Nebenwirkungen verursacht. Im Gegensatz zur parenteralen Ernährung ist die Infektionsrate vermindert und eine rasche Zellregeneration (des Gastrointestinaltraktes) gefördert.

Energie- und Nährstoffbedarf:

Der Energiebedarf ähnlich beträgt bei Patienten nach einer Transplantation 130-150% des basalen Bedarf (30-35kcal/kg/d) eines Gesunden. Neben der Gabe von Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten ist auch auf die Gabe von wasser- und fettlöslichen Vitaminen zu achten. Darüber hinaus sollte die Versorgung mit Spurenelementen z.B. bei längerfristiger parenteraler Ernährung gesichert sein. Die Gabe von Glutamin im Rahmen der parenteralen Ernährung nach Hochdosistherapie wird nicht empfohlen, da es entgegen der angenommenen Hypothese nicht zu einer Senkung der Schwere und Dauer einer Mukositis kam.

Parenterale Ernährung:

Typische Indikation zur parenteralen Ernährung ist eine schwere Malnutrition bei Aufnahme, nicht ausreichende enterale Nahrungsaufnahme >7 Tage und ein Gewichtsverlust >10%. Bei der Hochdosistherapie ist der Hauptgrund einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme die Mukositis. Auf Nebenwirkungen der parenteralen Ernährung sollte geachtet werden, insbesondere Infektionen (zentraler Venenkatheter) und metabolische Komplikationen (Elektrolytverschiebungen, Hyperglykämien, Leberfunktionsstörung).

Monitoring:

Der Ernährungsstatus des Patienten sollte täglich überwacht werden, um frühzeitig eine inadäquate Versorgung des Patienten und damit Komplikationen zu verhindern. Die Stickstoffbilanz ist die beste Methode, ein Ungleichgewicht im Proteinmetabolismus zu detektieren.

Tabelle 1: Empfehlung zur Überwachung der Ernährungstherapie (analog EBMT handbook 2012)

Täglich	2x/Woche	1x/Woche
Gewicht (Wasserhaushalt)	Leberenzyme	Stickstoffbilanz
Blutzucker	Serum-Kalzium	Serum-Transferrin
Serum Elektrolyte	Serum-Magnesium	Serum-Albumin
Blut-Harnstoff-Stickstoff	Serum-Phosphat	Serum-Triglyceride
Serum-Kreatinin		Serum-Zink
Kalorien/Protein-Einfuhr		

Literatur

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):11-48.

Chamouard Cogoluenhes V, Chambrier C, Michallet M, Gordiani B, Ranchere JY, Combret D, Lallemand Y, Roldan M, Accominoti M, Philip I, Latour JF, Hulewitz G, Biron P, Barbieux A, Bachmann P. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clin Nutr.* 1998 Dec;17(6):253-7.

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 May;23(9):933-9.

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 Feb;75(2):183-90.

B Langzeit-Nachsorge

B.1. Impfungen

vgl. auch AGIHO-Leitlinie:

<https://www.agiho.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien/schutzimpfungen/II-schutzimpfungen>

Grundlagen

Die autologe Stammzelltransplantation führt zu einer humoralen und zellulären Immundefizienz, welche interindividuell sehr verschieden sein kann. Daraus resultieren zwei Probleme hinsichtlich einer sinnvollen Vakzinierungsstrategie: A) Ein Totimpfstoff führt durch das alterierte Immunsystem des Patienten evtl. nicht zu einer ausreichenden Immunantwort, die eine Impfung sinnvoll erscheinen lässt. B) Eine Lebendimpfung birgt die Gefahr, dass durch die bestehende Immunsuppression schwere Nebenwirkungen durch das Impfvirus auftreten.

Prinzipiell sind Totimpfstoffe nach einer autologen SZT unbedenklich, aber unmittelbar nach der Transplantation häufig nur eingeschränkt wirksam, Titerbestimmungen und ggf. Boosterimpfungen können den Impferfolg verbessern. Lebendimpfungen sollten möglichst für 2 Jahre nach einer Transplantation oder bei weiterhin bestehender Immunsuppression nicht durchgeführt werden. In Ausnahmefällen bzw. strenger Indikationsstellung kann bei Patienten ohne Immunsuppression mit guter Immunantwort auf einen Totimpfstoff und >200/ml periphere CD4+ T-Zellen eine Lebendimpfung auch früher erfolgen (<http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/>

EpidBull/ Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.pdf?__blob=publication-File).

Pneumokokkenimpfung (nach AGIHO-Leitlinien):

Die Datenlage für den 2009 zugelassenen Pneumokokkenimpfstoff PCV13 bei SZT-Patienten ist unvollständig, dennoch spricht sich die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie für eine Impfung dieser Patienten aus (Stand 08/2014 G. Maschmeyer für die AGIHO). Impfungen sind folgendermaßen durchzuführen:

- 3-6 Monate nach SZT: 3 Impfungen mit PCV13 im 4-6 wöchentlichen Abstand
- nach weiteren 2 Monaten 1 weitere Impfung mit PPV23

Weitere Impfeempfehlungen:

National sind keine weiteren dezidierten Impfeempfehlungen explizit für Patienten nach Hochdosistherapie publiziert. Zeitnah wird eine Empfehlung der STIKO erwartet. Die internationalen/Europäischen Empfehlungen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Impf-Empfehlungen nach EBMT handbook 2012

Impfstoff	Zeitpunkt nach SZT	Anzahl Impfdosen
Tetanus	6-12 Monate	3
Diphtherie	6-12 Monate	3
Pertussis	6-12 Monate	3
Haemophilus (konjugiert)	6-12 Monate	3
Meningokokken (konjugiert)	6-12 Monate	1
Polio (inaktiviert)	6-12 Monate	3
Hepatitis B	6-12 Monate	3
Influenza (inaktiviert)	4-6 Monate	1-2
Masern	> 2 Jahre	1-2
Mumps	> 2 Jahre	1-2
Röteln	> 2Jahre	1-2

Literatur

Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2017 Jun;60(6):674-84.

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.pdf?__blob=publicationFile

<https://www.agiho.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien/schutzimpfungen/II-schutzimpfungen>

B.2. Fatigue / kognitive / neurologische Einschränkungen/Psychoonkologie

B.1. Impfungen

Patienten sind in der Phase der autologen Stammzelltransplantation und in der Regenerationsphase für mehrere Monate einer hohen körperlichen und psychosozialen Belastung ausgesetzt, die zu Symptomen wie Fatigue sowie neurologischen und kognitiven Funktionseinschränkungen führen kann. Die Patienten sind mit einer lebensbedrohlichen Situation, Rezidivängsten und einer großen Unsicherheit zur eigenen Zukunft konfrontiert. Es kommt zu einer Veränderung des Körperbildes und einer veränderten Rollensituation sowie nicht selten zu sozio-ökonomischen Problemen.

Klinisches Bild, Symptome, Diagnostik

Aus den oben genannten Faktoren heraus ergeben sich dann häufig Symptome einer Depression oder

Angstzustände, aber auch körperliche oder psychische Erschöpfung in Form von Fatigue sind Folgen der Erkrankung und der Therapie. Eine Konzentrationsschwäche sowie eine verminderte intellektuelle Leistungsfähigkeit werden temporär sehr häufig beschrieben.

Prophylaxe und Therapie

In Studien wurden vor allem körperliche Betätigung und Komplementärmedizinische Ansätze zur Bekämpfung von Fatigue und kognitiven Einschränkungen erfolgreich eingesetzt. Der Einsatz dieser Methoden erfolgte sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch. Übungen im aeroben Bereich für ca. 1 Stunde 3 x / Woche konnten die Müdigkeit verringern und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Die kognitiven Einschränkungen im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation werden als moderat beschrieben und sind meist temporär. Somit ist hier meist keine Intervention indiziert.

Eine psychoonkologische Betreuung zur Vermeidung von reaktiven Depressionen sowie zur Unterstützung bei der Akzeptanz eines meist veränderten Körperbilda und einer neuen sozioökonomischen Situation sollte dem Patienten prophylaktisch standardmäßig angeboten werden. Die psychoonkologische Betreuung kann auch insbesondere in der Regenerationsphase in den Monaten nach der Transplantation zur Bewältigung von Rezidivängsten und sozialen Wiedereingliederung einen wichtigen Beitrag leisten. Der individuell sehr unterschiedliche psychoonkologische Bedarf muss an den einzelnen Patienten angepasst werden.

Literatur

Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood.* 1997 Nov 1;90(9):3390-4

Jafari H, Jannati Y, Nesheli HM, Hassanpour S. Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *J Res Med Sci.* 2017 Jan 27;22:13.

Morrison EJ, Ehlers SL, Bronars CA, Patten CA, Brockman TA, Cerhan JR, Hogan WJ, Hashmi SK, Gastineau DA. Employment Status as an Indicator of Recovery and Function One Year after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Sep;22(9):1690-5.

Naegele M, Kirsch M, Ihorst G, Fierz K, Engelhardt M, De Geest S. Symptom experience of multiple myeloma (syMMex) patients treated with autologous stem cell transplantation following high-dose melphalan: a descriptive longitudinal study. *Support Care Cancer.* 2018 Mar;26(3):833-41.

Phillips KM, McGinty HL, Cessna J, Asvat Y, Gonzalez B, Cases MG, Small BJ, Jacobsen PB, Pidala J, Jim HS. A systematic review and meta-analysis of changes in cognitive functioning in adults undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Oct;48(10):1350-7.

B.3. Zweitmalignom

Definition

Mit den Fortschritten in der modernen onkologischen Therapie sind Zweitneoplasien ein wachsendes Problem bei Patienten, die mutagene Substanzen oder eine Radiatio erhalten haben und eine maligne Erkrankung längerfristig überlebt haben. Die Inzidenz einer Zweitneoplasie liegt 10 Jahre nach Transplantation deutlich höher als in der Normalbevölkerung: Die kumulative Inzidenz beträgt nach 15 Jahren 11% (Relatives Risiko 3,3), mit einer Betonung sekundärer hämatologischer Erkrankungen wie AML/MDS. Bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen konnte eine kumulative Inzidenz an Sekundärneoplasien nach 15 Jahren von 9% gezeigt werden, unabhängig von der Durchführung einer konventionellen Chemotherapie oder einer Hochdosis-Therapie mit Stammzelltransplantation, das Alter des Patienten (>35 Jahre) wurde als unabhängiger Risikofaktor beschrieben. Eine retrospektive EBMT-Analyse beschreibt für Patienten mit Multiplem Myelom nach Vortherapie mit neuen Substanzen eine kumulative Inzidenz 6 Jahre nach autologer Stammzelltransplantation um 5%. 1,4% der Patienten entwickelten hämatologische Erkrankungen, 3,6% solide Tumore, unabhängig vom gewählten Therapieregime oder Bestrahlung, signifikanter Risikofaktor blieb auch multivariat ein Alter >65 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation. Eine amerikanische Analyse bestätigt Alter (>55 Jahre) als unabhängigen Risikofaktor (kumulative Inzidenz 7,4% nach 5 Jahren, 15,9% nach 10 Jahren), der Einsatz von Lenalidomid blieb auch hier als Risikofaktor statistisch nicht signifikant. Der Einfluß alkylierender Substanzen und Strahlentherapie als Risikofaktor zur Entwicklung von Sekundärneoplasien wird häufig diskutiert, ist in großen retrospektiven Registerstudien jedoch bisher nicht statistisch belegt.

Klinisches Bild / Symptome / Diagnostik

Als Sekundärmalignome treten hämatologische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, AML, selten EBV-assoziierte Lymphoproliferationen) und unterschiedlichste solide Tumore auf. Hämatologische Sekundärmalignome können bereits 1 Jahr nach autologer Stammzelltransplantation auftreten, im Mittel treten Sekundärmalignome nach 5-7 Jahren auf. Die Inzidenz steigt mit der Zeit nach Transplantation weiter an und erreicht kein Plateau. Häufige Sekundärmalignome sind an Haut, Mamma und Schilddrüse zu finden, jedoch ist auch die Inzidenz von Tumoren im Bereich der Leber, Speiseröhre, ZNS und Knochen- und Bindegewebe der Haut erhöht.

Prophylaxe und Therapie

Patienten nach autologer Stammzelltransplantation müssen auf ihr erhöhtes Risiko für Zweit-Tumore und hämatologische Erkrankungen hingewiesen werden. Ein festes Tumor-Nachsorge bzw. Vorsorge-Programm sollte den nationalen Leitlinien der Tumurvorsorge entsprechen und zusätzlich ggf individuelle Risiken des Patienten berücksichtigen.

Darüber hinaus ist ein gesunder Lebensstil mit Vermeidung potentieller Risikofaktoren für eine Krebsentstehung wie z.B Tabak, Alkohol, intensive UV-Exposition zu empfehlen. Der Nutzen einer prophylakt. Vakzinierung gegen potentiell kanzerogene Viren, wie beispielsweise HPV zur Vermeidung von Plattenepithelkarzinomen, wird zurzeit in prospektiven Studien untersucht, und es kann diesbezüglich noch keine Empfehlung abgegeben werden.

Tritt ein Zweittumor auf, so sollte dieser bei kompletter Remission der Grunderkrankung ebenfalls mit kurativer Intention behandelt werden.

Literatur

Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, Krishnan A, Molina A, Nademane A, Niland JC, Parker PA, Snyder DS, Spielberger R, Stein A, Forman SJ. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):464-71.

Bilmon IA, Ashton LJ, Le Marsney RE, Dodds AJ, O'Brien TA, Wilcox L, Nivison-Smith I, Daniels B, Vajdic CM; CAST study group Second cancer risk in adults receiving autologous haematopoietic SCT for cancer: a population-based cohort study. *Bone Marrow Transplant.* 2014 May;49(5):691-8.

Forrest DL, Hogge DE, Nevill TJ, Nantel SH, Barnett MJ, Shepherd JD, Sutherland HJ, Toze CL, Smith CA, Lavoie JC, Song KW, Voss NJ, Gascoyne RD, Connors JM. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7994-8002.

Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ, Lavoie JC, Nantel SH, Song KW, Shepherd JD, Sutherland HJ, Toze CL, Davis JH, Hogge DE. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Nov;32(9):915-23.

Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica.* 2017 Apr;102(4):614-25.

Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, Akpek G, Atsuta Y, Baker KS, Basak GW, Bitan M, DeFilipp Z, Gregory TK, Greinix HT, Hamadani M, Hamilton BK, Hayashi RJ, Jacobsohn DA, Kamble RT, Kasow KA, Khera N, Lazarus HM, Malone AK, Lupo-Stanghellini MT, Margossian SP, Muffly LS, Norkin M, Ramanathan M, Salooja N, Schoemans H, Wingard JR, Wirk B, Wood WA, Yong A, Duncan CN, Flowers ME, Majhail NS. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Aug;50(8):1013-23.

Krishnan AY, Mei M, Sun CL, Thomas SH, Teh JB, Kang T, Htut M, Somlo G, Sahebi F, Forman SJ, Bhatia S. Second primary malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Feb;19(2):260-5.

Ruiz-Soto R, Sergent G, Gisselbrecht C, Larghero J, Ertault M, Hennequin C, Manson J, de Kerviler E, Briere J, Mounier N. Estimating late adverse events using competing risks after autologous stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients. *Cancer.* 2005 Dec 15;104(12):2735-42.

Sahebi F, Iacobelli S, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Reményi P, Russell NH, Ljungman P, Kobbe G, Apperley J, Trneny M, Krejci M, Wiktor-Jedrzejczak W, Sanchez JF, Schaap N, Isaksson C, Lenhoff S, Browne P, Scheid C, Wilson KMO, Yakoub-Agha I, Muñiz SG, Schönland S, Morris C, Garderet L, Kröger N. Incidence of Second Primary Malignancies after Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May;24(5):930-6.

Tedeschi SK, Savani BN, Jagasia M, Engelhardt B, Anasetti C, Barrett AJ, Lee S. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Aug;16(8):1033-6.

B.4. Kardiovaskuläre Komplikationen

Grundlagen

Verschiedenste Untersuchungen bestätigen eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation. Insgesamt ist eine 2-4fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität verglichen mit der Normalbevölkerung beschrieben. Nach 10 Jahren lag die kumulative Inzidenz für die Entwicklung folgender Erkrankungen in einem gemischten US-Amerikanischen Patientenkollektiv wie folgt:

- Koronare Herzerkrankung 3,8%
- Kardiomyopathie 6,0%
- Apoplex 3,5%
- Tod (kardiovaskulär) 3,7%

Nach 20 Jahren beläuft sich die kumulative Inzidenz je nach Studie auf bis zu 22%.

Risikofaktoren waren sowohl vorbestehende als auch im späteren Verlauf neu entwickelte und persistierende arterielle Hypertonie und Dyslipidämie. Exposition für Antrazykline und thorakale Radiatio sind in verschiedensten Studien mit der Entwicklung einer Kardiomyopathie assoziiert, sind zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden, so steigt das Risiko einer Herzinsuffizienz deutlich. Es besteht auch insbesondere ein Risiko für eine späte Herzinsuffizienz (10% nach 15 Jahren).

Klinisches Bild / Symptome / Diagnostik

Die Herzinsuffizienz kann als systolische oder diastolische Funktionsstörung auftreten und ist mittels UKG gut diagnostizierbar. Herzklappenerkrankungen mit nachfolgender Herzinsuffizienz sind ebenfalls beschrieben, sie treten insbesondere nach mediastinaler Bestrahlung und erhöhter Antrazyklin-Exposition auf. Leider ist die Prognose einer therapie-assoziierten klinisch manifesten Herzinsuffizienz mit einem OS von 50% nach 5 Jahren nicht befriedigend.

Das Auftreten von Arrhythmien ist mit vorheriger Radiatio verbunden.

Auch bei jüngeren Patienten muss mit kardiovaskulären Ereignissen wie einem Schlaganfall oder einer relevanten koronaren Herzerkrankung gerechnet werden (ab ca 35 Jahren).

Prophylaxe und Therapie

Die konsequente Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen und Übergewicht ist essentiell, um kardiovaskuläre Ereignisse nach Stammzelltransplantation zu vermindern.

Eine eingeschränkte Herzfunktion lässt sich gut im UKG darstellen - Vorteile einer Screening-Untersuchung in asymptomatischen Patienten nach autologer Stammzelltransplantation sind bislang nicht gezeigt, allerdings wird eine regelmäßige kardiologische Untersuchung in vielen Leitlinien empfohlen.

Literatur

Alagona P Jr, Ahmad TA. Cardiovascular disease risk assessment and prevention: current guidelines and limitations. *Med Clin North Am.* 2015 Jul;99(4):711-31.

Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, Chow EJ, Duncan CN, Jones LW, Pulsipher MA, Remaley AT, Rovo A, Salooja N, Battitwalla M. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Feb;23(2):201-10.

Armenian SH, Sun CL, Shannon T, Mills G, Francisco L, Venkataraman K, Wong FL, Forman SJ, Bhatia S. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6023-9.

Chow EJ, Wong K, Lee SJ, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Friedman DL, Leisenring WM, Martin PJ, Mueller BA, Baker KS. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Jun;20(6):794-800.

Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Martin PJ, Friedman DL, Lee SJ. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med.* 2011 Jul 5;155(1):21-32.

Chung T, Lim WC, Sy R, Cunningham I, Trotman J, Kritharides L. Subacute cardiac toxicity following autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with normal cardiac function. *Heart.* 2008 Jul;94(7):911-8.

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT); Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ); East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT); Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Mar;18(3):348-71.

Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun CL, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplant survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Oct;13(10):1153-9.

Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Holte E, Rösner A, Dalen H, Kiserud CE, Aakhus S. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Mar;9(3):230-9.

Murbraech K, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Lund MB, Wethal T, Holte E, Rösner A, Dalen H, Kvaløy S, Falk RS, Aakhus S, Kiserud CE. Heart Failure and Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem-Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 20;33(24):2683-91.

Sahebi F, Iacobelli S, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Reményi P, Russell NH, Ljungman P, Kobbe G, Apperley J, Trneny M, Krejci M, Wiktor-Jedrzejczak W, Sanchez JF, Schaap N, Isaksson C, Lenhoff S, Browne P, Scheid C, Wilson KMO, Yakoub-Agha I, Muñiz SG, Schönland S, Morris C, Garderet L, Kröger N. Incidence of Second Primary Malignancies after Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May;24(5):930-6.

C.1. Fertilitätsprotektion

vgl Leitlinien AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>

Grundlagen

Da für die meisten Patienten nach Hochdosistherapie mit einer Infertilität zu rechnen ist, ist vor Start der geplanten Hochdosis-Therapie für die meisten Patienten die späteste Möglichkeit, fertilitätserhaltende Maßnahmen zu ergreifen. Fertilitätsprotektive Maßnahmen sollten auf jeden Fall angeboten werden, wenn

1. die Prognose der Erkrankung gut ist,
2. das Risiko für eine Sterilität durch die onkologische Therapie hoch ist,
3. die fertilitätsprotektiven Maßnahmen risikoarm und effektiv sind.

Eine Beratung zur Fertilitätsprotektion sollte jedoch unabhängig davon jedem Patienten / jeder Patientin so früh wie möglich vor Beginn jeglicher Tumorthherapie angeboten werden.

Hilfreiche Informationen für den Behandler und Patienten sind unter Fertiprotect <http://fertiprotect.com/> und auf den Seiten der deutschen Krebshilfe/AWMF-Leitlinie <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html> zu finden.

Klinisches Bild / Symptome / Diagnostik

Für männliche Patienten ist aufgrund der einfachen und risikoarmen Möglichkeit der Spermienasservierung in jedem Fall zur Fertilitätsberatung bei einem Reproduktionsmediziner zu raten. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei einigen malignen Erkrankungen bereits die Spermienqualität deutlich vermindert ist, so dass vor einer Spermienasservierung ein Spermogramm zwingend erforderlich ist. Für Männer ist eine langanhaltende Azoospermie ab 4 Gy (Gesamtdosis) erwartet.

Ob eine erfolgreiche Maßnahme zur Fertilitätsprotektion bei einer Patientin grundsätzlich möglich ist, ist von der bisher applizierten Therapie und insbesondere vom Alter der Patientin bzw ihrer Ovar-Reserve abhängig. Die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons kann zur Einschätzung der Ovarial-Reserve hilfreich sein.

Eine Radiatio von 2Gy verringert z.B. den Follikelpool bei Patientinnen um ca 50%, mit Sterilität ist abhängig vom Alter der Patienten sicher zu rechnen:

- 20 Jahre – 16 Gy (Gesamtdosis)
- 30 Jahre – 14 Gy
- 40 Jahre – 7 Gy

Risiko	Regime/Substanz
Hohes Risiko • (> 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)	• Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan, TBI) • BEACOPP x 6-8 bei Frauen > 35 Jahre
Intermediäres Risiko • (40-60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)	• BEACOPP x 6-8 bei Frauen 25-35 Jahre • CHOP x 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre • Knochen- und Weichteilsarkom-typische Therapie
Niedriges Risiko • (< 20%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)	• BEACOPP x 6-8 bei Frauen < 25 Jahre • ABVD x 2-4 • CHOP x 6 bei Frauen < 35 Jahre • CVP • AML-typische Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin) • ALL-typische Therapie (multi-agent)
• Sehr niedriges oder kein Risiko für eine permanente Amenorrhoe	• Methotrexate • Fluorouracil • Vincristin

Techniken der Fertilitätsprotektion:

Für männliche Patienten steht mit der Samenspende eine einfache und kostengünstige Methode zum Fertilitätserhalt zur Verfügung. Ggf kann auch chirurgisch Hodengewebe entnommen und kryokonserviert werden (auch bei Kindern möglich).

Bei weiblichen Patientinnen kommen unterschiedliche Verfahren zur Kryokonservierung von Oozyten zum Einsatz:

- Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Oozyten (Kinderwunsch)
- Kryokonservierung von Ovargewebe (Kinderwunsch)

Kryokonservierung von Oozyten:

Vor der Kryokonservierung von Ovargewebe ist es notwendig, eine ovarielle Stimulation durchzuführen. Der Zeitbedarf vor Start einer Chemotherapie zur Hormonstimulation beträgt ca 2 Wochen. Durch die ovarielle Stimulation kann es zu Nebenwirkungen durch die Medikation (temporäre Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen und Druckgefühl im Bauch durch die Größenzunahme der Ovarien), ebenso wie Komplikationen bei der Punktion kommen. Klinisch relevante Blutungen bei der Follikelpunktion oder Entzündungen sind selten.

Da befruchtete Eizellen nur nach Zustimmung beider Partner der Frau später übertragen werden können, wird häufig zu einem Splitting (50% befruchtete, 50% unbefruchtete Oozyten kryokonserviert) geraten, um die Unabhängigkeit der Frau im späteren Verlauf zu gewährleisten.

Die Kosten für alle fertilitätserhaltenden Maßnahmen, die Lagerung bzw die spätere künstliche Befruchtung werden leider in Deutschland je nach Krankenkasse nicht übernommen.

Entnahme und Transplantation von Ovarialgewebe

Ovarialgewebe kann vor einer zytotoxischen Therapie entnommen, kryokonserviert und später re-transplantiert werden, um die Fertilität wieder herzustellen. Die Entnahme von Ovargewebe erfordert eine Laparoskopie, die Transplantation erneut eine Laparoskopie, ggf. auch Laparotomie. Je nach onkologischer Erkrankung kann ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Blutungen bestehen, ggf auch ein erhöhtes Risiko für die Rückübertragung von malignen Zellen (z.B. bei Leukämien und Lymphomen). Da ein Teil der Follikel bei der Kryokonservierung und Transplantation degeneriert, sind die Transplantate nur wenige Jahre aktiv. Die Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe dient daher auch nicht der Wiederherstellung einer langjährigen Ovarfunktion, die eine Hormonersatztherapie vermeiden könnte. Diese Technik ist auch für Kinder geeignet.

Medikamentöse Therapie-Optionen:

GnRH-Agonisten und Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva

Meta-Analysen zeigen, dass das Risiko einer prämaturnen Ovarial-Insuffizienz durch die Gabe von GnRHa um ca. die Hälfte reduziert werden kann. GnRHa können i.m. (1x/d, als Monats- oder 3 Monat-Depot), s.c. (1x/d) oder intranasal (2-3x/d) appliziert werden. Sie führen für ca 5-7 Tage zu einem initialen „Flare up“-Effekt (ver-

stärkte Gonadotropin-Sekretion). Erst nach Entleerung der FSH-/LH-Speicher der Hypophyse resultiert eine Abnahme der Gonadotropin-Serumkonzentration und somit eine Inaktivierung der Ovarien. Die Chemotherapie kann somit nach etwa einer Woche nach Applikation des GnRHa begonnen werden (Abb. 1a).

Besteht hoher Therapiedruck und bis zum Beginn der Chemotherapie nur wenig Zeit, kann die hypophysäre und auch ovarielle Down-Regulation durch Kombination von GnRHa-Gabe mit einem GnRHant beschleunigt werden. Durch die tägliche s.c.-Gabe eines GnRHant über ca. 5 Tage erreicht man eine Down-Regulation innerhalb von ca. 8 Stunden (ab 1. Injektion) und bei Kombination mit der Anwendung eines Depot-GnRHa während der Antagonistenapplikation eine Reduktion des Flare up-Effektes. Die Chemotherapie kann dann bereits am Tag nach der Injektion des GnRHa/GnRHant begonnen werden (Abb. 1b).

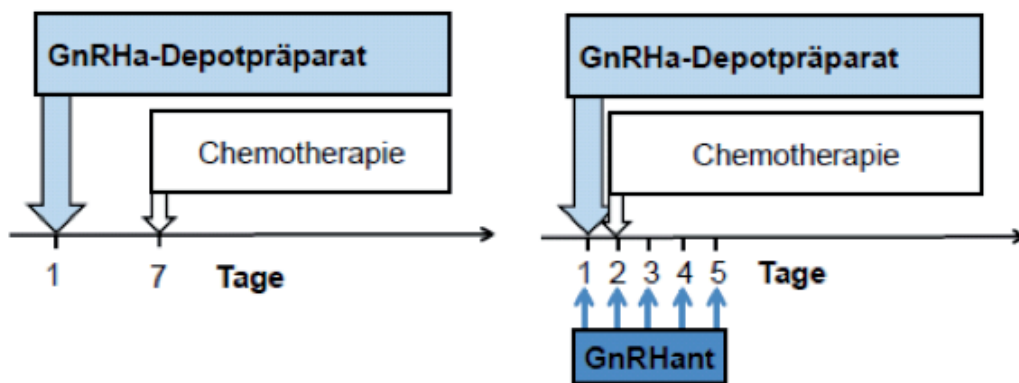


Abb 1: medikamentöse Ovarprotektion, a) Zeit bis zur Chemotherapie ca 1 Woche b) Zeit bis zur Chemotherapie <7 Tage (Quelle: www.fertiprotect.com)

Ein Depot-GnRHa sollte wiederholt injiziert werden, damit die Down-Regulation ca. 1-2 Wochen über das Ende des letzten Chemotherapiezyklus hinaus anhält. GnRHa können zu klimakterischen Beschwerden führen, bei längerfristiger Anwendung (>6 Monate) ist an die Entwicklung einer Osteoporose zu denken.

Maßnahme	Kurzbeschreibung/Nebenwirkung	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patientin/Kosten
GnRH-Analoga	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation von GnRH- Agonisten, Mindestalter Patientin: 12–14 Jahre • <u>Risiken</u>: reversible Wechseljahresbeschwerden, Reduktion der Knochenmasse bei Behandlungsdauer > 6 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Etabliert • Wirksamkeit umstritten 	<ul style="list-style-type: none"> • Keiner, Kassenleistung
Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonelle Stimulationsbehandlung und direkte Gewinnung von Eizellen • Eizellen können befruchtet (extrakorporale Befruchtung) oder unbefruchtet eingefroren werden • Nicht geeignet für präpubertäre Mädchen. • Risiken für eine ovarielle Stimulationsbehandlung müssen berücksichtigt werden • Cave: Hormonabhängige Tumore 	<ul style="list-style-type: none"> • Etabliert • Anzahl der zu gewinnenden Eizellen ist abhängig vom Alter und Eierstockreserve 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Wochen, Gesamtkosten 3000 bis 4000€+Lagerungskosten
Kryokonservierung von Ovarialgewebe	<ul style="list-style-type: none"> • Eierstockgewebe kann vor Therapie entnommen, kryokonserviert und im Falle eines Funktionsverlustes der Eierstöcke später transplantiert werden • Cave: Mögliches Risiko einer Übertragung maligner Zellen bei der Transplantation bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Leukämien, Neuroblastom, Burkitt Lymphom, Ovarialtumore) 	<ul style="list-style-type: none"> • Etabliert • Geburtenrate aktuell bei ca. 25-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 Tage, Lagerung ca. 250 € • Kosten für Entnahme und Transplantation werden in Ausnahmefällen von Krankenkassen übernommen (ca. 1000 bis 2000 €)

Literatur

Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):906-14.

Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, Ott HW, Hofer S, Pluetschow A, Diehl V, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):2052-60.

Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7555-64.

Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):365-71.

Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, Fischer D, Sommer HL, Conrad B, Ortmann O, Fehm T, Rezai M, Mehta K, Loibl S; German Breast Group Investigators. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2334-41.

von Wolff M, Dian D. Fertility preservation in women with malignant tumors and gonadotoxic treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Mar;109(12):220-6.

von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Aug;284(2):427-35.

von Wolff M, Kämmerer U, Kollmann Z, Santi A, Dietl J, Frambach T. Combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but does not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):452-4.

C.2. Physiotherapie / Sportmedizin/ Reha

Grundlagen

Die Erkrankung, die längeren Krankenhausaufenthalte und die Therapie führen zu einem Abbau der körperlichen Reserven und tragen zu einer Verschlechterung der Allgemeinsituation des Patienten bei. Im Gegensatz zum Mammakarzinom fehlt der Nachweis eines Effektes von Sport und Physiotherapie auf Parameter wie Überleben und Rückfallquote bei Erkrankungen wie dem Lymphom oder multiplen Myelom, die üblicherweise mittels autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Trotzdem trägt körperliche Betätigung zur schnelleren Erholung, gesteigertem Wohlbefinden und der Verbesserung eines Fatigue-Gefühls in der Therapiephase und auch in der Erholungsphase bei.

Klinisches Bild, Symptome, Diagnostik

Der Abbau der körperlichen Reserven trägt zur Verminderung des Allgemeinzustandes bei und hat auch Auswirkungen auf z.B. pulmonale Komplikationen, und bei starkem Abbau des Allgemeinzustandes ist auch mit einem Muskelschwund und allen damit verbundenen Komplikationen, wie z.B. Dekubitus, zu rechnen.

Prophylaxe und Therapie

Der Patient sollte bereits vor der autologen Transplantation auf den Nutzen eines körperlichen Aufbaus vor und während der Phase der Transplantation hingewiesen werden. Während des stationären Aufenthaltes sollten dem Patienten Geräte wie ein Hometrainer oder Hanteln zur Verfügung gestellt werden, und es sollte eine Anleitung durch einen Physiotherapeuten erfolgen. Dazu sollten auch Atemübungen zur Vermeidung von Pneumonien gehören. Lediglich bei Thrombozytenwerten von < 20 G/l; Blutungszeichen oder anderen Komplikationen, die zur Bettruhe zwingen, besteht eine Kontraindikation zur Durchführung der Übungen.

Die Inanspruchnahme einer Reha nach einer autologen Stammzelltransplantation ist eine individuelle Entscheidung, sollte jedoch prinzipiell unterstützt werden. Da es in den ersten Wochen nach einer autologen Stammzelltransplantation häufig zu einer stationären Wiederaufnahme durch Infektionen, mangelhafter Nahrungsaufnahme etc. kommt, sollte eine Reha-Maßnahme erst ab Tag 80 – 100 nach Transplantation erwogen werden.

Literatur

Bartels FR, Smith NS, Gørlov JS, Grufstedt HK, Nexø C, Kehlet H, Sjøgren P, Kjeldsen L, Høgdal N. Optimized patient-trajectory for patients undergoing treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Acta Oncol.* 2015 May;54(5):750-8.

Jafari H, Jannati Y, Nesheli HM, Hassanpour S. Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *J Res Med Sci.* 2017 Jan 27;22:13.

Persoon S, Chinapaw MJM, Buffart LM, Brug J, Kersten MJ, Nollet F. Lessons learnt from a process evaluation of an exercise intervention in patients treated with autologous stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1).

Persoon S, ChinAPaw MJM, Buffart LM, Liu RDK, Wijermans P, Koene HR, Minnema MC, Lugtenburg PJ, Marijt EWA, Brug J, Nollet F, Kersten MJ. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: Results from the EXIST study. *PLoS One*. 2017 Jul 20;12(7):e0181313.