

## 11. LANGZEITNACHSORGE NACH SZT

**Autoren:** PD Dr. med. Francis Ayuk, Hamburg; PD Dr. med. Gesine Bug, Frankfurt a. M.; PD Dr. med. Philipp Hemmati, Berlin; PD Dr. med. Inken Hilgendorf, Jena; Prof. Dr. med. André Tichelli, Basel; Dr. med. Eva-Maria Wagner, Mainz.

*Version 1, Stand Juni 2016*

### 11.1 Allgemeines über Spätfolgen nach HSZT

Mit zunehmender Zahl der jährlich durchgeführten hämatopoietischen Stammzelltransplantationen (HSZT) und der Verbesserung der Prognose steigt die Zahl der Langzeitüberlebenden und somit auch das Interesse an Gesundheitszustand und Spätfolgen nach Transplantation kontinuierlich an. Das primäre Ziel der HSZT bleibt nach wie vor die Heilung der Grundkrankheit, für die der Patient transplantiert worden ist. Nach Erreichen dieses Ziels strebt der langzeitüberlebende Patient nach einem normalen Leben mit Wiederherstellung seines körperlichen und geistigen Gesundheitszustandes sowie einer normalen Lebensqualität und sozialer Integration. Trotz der Verbesserung der Resultate bleibt das Langzeitüberleben von Patienten nach HSZT schlechter als das der Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts [1]. In der Frühphase nach Transplantation sind Rezidiv der Grundkrankheit, Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und Infektionen die wichtigsten Todesursachen. Mit zunehmendem Zeitintervall nach HSZT treten andere, organspezifische Spätkomplikationen in den Vordergrund.

Spätkomplikationen nach Transplantationen sind Ereignisse, die bei Patienten nach mehr als 6 Monaten nach HSZT-Überleben zu gesundheitsrelevanten Folgen führen. Spätfolgen nach Transplantation sind nicht zwingendermassen lebensbedrohlich. Sie können aber die Lebensqualität des Langezeitüberlebenden signifikant beeinträchtigen. Allgemein wird die Lebensqualität von Patienten, die 5 Jahre nach Transplantation überleben, als gut bis befriedigend eingestuft. Trotzdem geben bis zu 65% dieser Patienten Müdigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsprobleme an, die auch Jahre nach HSZT anhalten können.

Spätfolgen nach HSZT werden üblicherweise in maligne und nicht-maligne Spätkomplikationen eingeteilt. Diese Spätkomplikationen sind heterogen in ihrer Präsentation und in ihren Auswirkungen auf den Alltag. Im Prinzip kann jedes Organ und jedes Gewebe einer Spätfolge nach HSZT ausgesetzt sein. Der Patient weist aber nicht unbedingt alle möglichen Spätfolgen auf, und der Schweregrad der Komplikationen kann interindividuell sehr unterschiedlich sein [1,2,3].

Zahlreiche Faktoren können den Gesundheitszustand nach erfolgreicher Transplantation beeinflussen. Die wichtigsten Risikofaktoren für Spätfolgen nach HSZT sind:

- Konditionierung (Ganzkörperbestrahlung (GKB), Chemotherapie)
- Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Komorbidität vor Transplantation)
- die Grundkrankheit selbst (Typ, Risikoeinteilung, Stadium der Krankheit bei HSZT)
- prätransplantäre Behandlung (Anzahl der Chemotherapiezyklen)
- kumulative Dosis von Medikamenten sowie lokale Bestrahlung
- Spendertyp (autolog, HLA-identisches Geschwister; unverwandter Spender)
- Stammzellquelle (Knochenmark, periphere Stammzellen, Nabelschnurblut)
- GvHD und deren Behandlung

Die Bürde von Spätfolgen nach autologer HSZT ist nicht zwingendermassen geringer als nach allogener Transplantation. Hingegen unterscheidet sich das Muster der Spätkomplikationen. Schwere Vorbehandlungen der Grundkrankheit spielen bei der autologen Transplantation eine zentrale Rolle, während GvHD, insbesondere die chronische GvHD und deren Behandlung, das Langzeitüberleben nach allogener Transplantation wesentlich beeinflussen.

Das Muster von Spätkomplikationen nach HSZT ändert sich kontinuierlich im Laufe der Jahre. Modifizierungen der Konditionierung und allgemein des Vorgehens der HSZT sind mehrheitlich für diese Änderungen verantwortlich. Spätfolgen werden aber häufig erst 10 oder mehr Jahre nach Modifizierung der Transplantation voll erkennbar sein. So gehörte zum Beispiel die Ganzkörperbestrahlung über Jahrzehnte zur Standardkonditionierung der allogenen HSZT. Heutzutage werden zunehmend Therapieschemata ohne GKB verwendet. Aus

diesem Grund werden in Zukunft strahlungsbedingte Spätfolgen deutlich seltener auftreten.

Transplantation mit reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning = RIC) wird zunehmend insbesondere bei Patienten über 55 Jahre und bei jüngeren Patienten mit beträchtlicher Komorbidität eingesetzt. Die RIC-HSZT führt zu geringerer, akuter Toxizität und besserem 100-Tage-Überleben, aber häufiger zu einem Rezidiv der malignen Erkrankung. Eine Transplantation mit RIC hat auch Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten. Spätfolgen, die vorwiegend durch die Toxizität der Konditionierung verursacht sind, werden voraussichtlich abnehmen. Hingegen werden Spätfolgen, welche mehrheitlich durch eine chronische GvHD und deren Behandlung bedingt sind, in vergleichbarer Häufigkeit auftreten. Ein direkter Vergleich der Spätfolgen nach myeloablativer Konditionierung ist aber nur bedingt möglich, da häufig ältere Patienten und Patienten mit mehr Komorbidität mit RIC transplantiert werden [4].

Ein besseres Verständnis von Spätfolgen nach HSZT hat praktische Auswirkungen auf den Gesundheitszustand von Langzeitüberlebenden. Es erlaubt, vor Transplantation Patienten und deren Angehörige über das Langzeitrisko zu informieren und allfällige Maßnahmen zu ergreifen (z.B. Kryopräservierung von Spermien, Embryonen oder Oozyten), und nach Transplantation ein risikoadaptiertes Screeningprogramm zu gestalten, den Patienten, seine Familie und den Hausarzt zu beraten und frühzeitig präventive und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. In Anbetracht der interindividuellen Variabilität des Risikos für Spätfolgen nach HSZT, muss ein individualisierter, risikoadaptierter Langzeitplan für die Nachsorge erstellt werden [5,6].

Eine lebenslängliche, fachspezifische Nachsorge ist notwendig, da unterschiedliche Spätfolgen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation auftreten können. Diese fachspezifische Nachbetreuung muss von einem Team geleitet werden, welches mit der HSZT und deren Spätfolgen vertraut ist. Eine multidisziplinäre Zusammensetzung des Kernteams ist für eine effektive Nachsorge entscheidend. Ärzte und Pflegepersonen spezialisiert im Langzeitüberleben nach HSZT und in GvHD, aber auch Psychologen, soziale Mitarbeiter, Ernährungsberater, Physiotherapeuten und Verantwortliche für die Koordination und die Datenerfassung gehören zum Kernteam. Zudem muss ein enges Netzwerk mit sämtlichen medizinischen Spezialisten, die an Transplantation und Spätfolgen interessiert sind, aufgebaut werden.

Gezielte Überwachung und vorbeugende Maßnahmen sind die Basis dieser Langzeitbetreuung. Ein Transplantationszentrum ist aber nicht in der Lage, die gesamte Verantwortung dafür allein zu übernehmen. Eine Abstimmung zwischen dem Patienten, seinem Hausarzt und dem Transplantationszentrum ist notwendig, wobei die Rolle jeder Partei klar definiert werden muss. Zusätzlich müssen weitere Dienstleister des Gesundheitssystems die speziellen Bedürfnisse einer Nachsorge nach HSZT kennen. Im optimalen Falle übernimmt das Transplantationszentrum dabei auch die Rolle des Lotsen [5,7].

## **11.2 Immunologische Spätkomplikationen und autoimmune Phänomene**

Immunologische Spätkomplikationen und autoimmune Phänomene werden in den Kapiteln über akute GvHD sowie über chronische GvHD behandelt.

## **11.3 Immundefizienz, späte Infektionen, Impfungen**

Vor allem in den ersten 3 Monaten nach allogener HSZT besteht eine ausgeprägte zelluläre und humorale Immundefizienz. Die Rekonstitution des Immunsystems variiert in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und deren Behandlung vor allogener HSZT, der Art der Konditionierungstherapie, einer eventuell erfolgten T-Zell-Depletion des Transplantats und je nach verwendeter Stammzellquelle erheblich. Eine vollständige Erholung benötigt in der Regel mindestens 24 Monate. Bei Patienten, die eine chronische GvHD entwickeln und/oder eine verlängerte bzw. intensiviertere, immunsuppressive Therapie benötigen, kann die Immundefizienz weit länger anhalten. Insbesondere bei Patienten mit einer cGVHD bestehen oftmals eine profunde T- und B-Lymphozytopenie, eine funktionelle Asplenie sowie ein häufig damit verbundener Immunglobulinmangel, welche für bakterielle, virale und mykotische Infekte prädisponieren. Im Vergleich zum immunkompetenten Patienten können Infekte hier rasch einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Die Patienten sind daher angehalten, bei Infektzeichen unmittelbar ärztlichen Rat einzuholen [8,9]. In der späten Phase nach allogener HSZT werden bakterielle Infektionen vor allem durch kapselbildende Erreger, wie Haemophilus, Pneumokokken und Meningokokken, verursacht. Demgegenüber sind Infektionen durch gramnegative Erreger, z.B. Pneumonien durch Pseudomonas aeruginosa, wesentlich seltener. Gleiches gilt für Infektionen mit Listerien oder Legionellen. Das Risiko opportunistischer Infektionen durch Schimmelpilze wie Aspergillus oder durch Pneumocystis jirovecii (Pj) ist bei Patienten mit protrahierter Immundefizienz deutlich erhöht. Die prophylaktische bzw. präemptive Therapie mit systemischen Antimykotika senkt das Risiko jedoch deutlich [10,11]. Die prophylaktische Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist sehr effektiv in der Prävention einer Pj-Pneumonie und vermindert

zusätzlich das Risiko einer Toxoplasmose, pulmonaler Nocardieninfektionen und Infektionen mit Pneumokokken [12,13,14]. Virale Infektionen durch Herpesviren, z.B. HSV-1/2 und VZV, treten vor allem innerhalb der ersten 3 Monate nach allogener SZT auf, können sich aber auch in Abhängigkeit von einer anhaltenden Immundefizienz im späteren Verlauf nach Transplantation manifestieren. Durch den prophylaktischen Einsatz von Aciclovir für bis zu einem Jahr nach Transplantation ist das Auftreten jedoch in den letzten Jahren deutlich gesunken [15,16,17]. Bei der CMV-Infektion hat sich ein engmaschiges Monitoring, v.a. bei Hochrisikopatienten mittels einer Polymerasekettenreaktion-basierten Diagnostik aus peripherem Blut und die präemptive Therapie mit Ganciclovir bewährt [18,19,20]. Die Häufigkeit von Infektionen mit Adeno- und Influenzaviren ist nicht erhöht, jedoch mit einem höheren Risiko einer Beteiligung des unteren Respirationstraktes und damit auch einem komplikationsreicheren Verlauf verbunden [21,22]. Daher wird eine lebenslange jährliche Impfung gegen Influenza zur Saison empfohlen [23].

In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Inzidenz schwer verlaufender, mykobakterieller Infektionen beobachtet. Latente Infektionen sollten daher möglichst noch vor allogener SZT diagnostiziert und behandelt werden, um eine spätere Reaktivierung zu verhindern [24].

Besonderen Stellenwert in der Prophylaxe schwerer Infektionen haben Impfungen, welche 6 -12 Mon. nach allogener HSZT begonnen werden sollen (Tabelle 1). Wichtig ist, dass eine Impfung mit Lebendimpfstoffen in den ersten 24 Mon. kontraindiziert ist. Auch nach 24 Mon. ist die Entscheidung zur Immunisierung mit Lebendimpfstoffen in Absprache mit dem Transplantationszentrum in Abhängigkeit von dem Infektionsrisiko und der Immunrekonstitution individuell zu treffen [23]. Bei Pat. mit einer cGVHD und laufender Immunsuppression ist die Immunisierung mit Totimpfstoffen zu erwägen, während Lebendimpfstoffe kontraindiziert sind [23].

**Tabelle 1: Impfeempfehlung nach allogener Stammzelltransplantation** (angelehnt an: The EBMT Handbook 2012 Revised Edition, Kap. 12, Tabelle 1; \*nur für Patienten mit nachgewiesener Immunkompetenz)

| Vakzin (Art)               | Generelle Empfehlung (Stärke, Evidenzlevel) | Impfbeginn             | Impfdosen |
|----------------------------|---|------------------------|-----------|
| Pneumokokken (konjugiert)  | ja (BI)                                     | ab 3- 6 Monate         | 3 + 1     |
| Tetanus                    | ja (BII)                                    | ab 6 Monate            | 3 + 1     |
| Diphtherie                 | ja (BII)                                    | ab 6 Monate            | 3 + 1     |
| Pertussis                  | ja (CIII)                                   | ab 6 Monate            | 3 + 1     |
| Haemophilus (konjugiert)   | ja (BII)                                    | ab 6 Monate            | 3 + 1     |
| Meningokokken (konjugiert) | ja (BII)                                    | ab 6 Monate            | 1         |
| Polio (inaktiviert)        | ja (BII)                                    | ab 6 Monate            | 3 + 1     |
| Hepatitis B (rekombinant)  | ja (BII)                                    | ab 6 Monate            | 3 + 1     |
| Influenza (inaktiviert)    | ja (AII)                                    | 4-6 Monate 1x jährlich | 1 - 2     |
| Masern*                    | ja (BII)                                    | frühestens ab 24 Mon.  | 1 - 2     |
| Mumps*                     | ja (CIII)                                   | frühestens ab 24 Mon.  | 1 - 2     |
| Röteln*                    | ja (BIII)                                   | frühestens ab 24 Mon.  | 1 - 2     |

Neben den in der Tabelle aufgeführten Impfungen ist insbesondere bei weiblichen Jugendlichen nach allogener HSZT die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zu empfehlen [25].

## 11.4 Augen

Augenkomplikationen gehören zu den am häufigsten erwähnten, subjektiven Beschwerden nach HSZT. Obwohl sie nicht direkt lebensbedrohlich sind, haben sie einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und beeinträchtigen ihre alltäglichen Verrichtungen [26]. Die wichtigsten Komplikationen sind Katarakt und Keratokonjunktivitis sicca-Syndrom. Augenärztliche Untersuchungen mit Sehtest, Messung des Augeninnendruckes, genaue Untersuchung der Augenoberfläche mit der Spaltlampe (inkl. Ektropionieren der Lider), eine Funduskopie, Messung der Tränensekretion und Tränenstabilität und Anfärbung der Augenoberfläche sind bei der Jahreskontrolle indiziert [27,28].

Der wichtigste Risikofaktor einer Kataraktbildung ist die Ganzkörperbestrahlung (GKB). Einzeldosisbestrahlung, hohe Strahlendosis und hohe Strahlungsraten führen schneller und häufiger zur Kataraktbildung [29,30,31]. Langdauernde Steroidbehandlung kann auch bei nicht bestrahlten Patienten zu einem Katarakt führen. Heutzutage werden zunehmend Transplantationsprotokolle ohne GKB verwendet. Deshalb ist zu erwarten, dass die Kataraktbildung in Zukunft eine seltenere Komplikation nach HSZT sein wird [32]. Bei verminderter Sehfähigkeit ist die einzige Therapiemöglichkeit ein chirurgischer Eingriff mit Kataraktoperation. Die Komplikationsrate ist heute relativ gering. Als Folge kann eine Trübung der hinteren Linsenkapsel auftreten, die mit Lasertherapie behoben werden kann.

Keratokonjunktivitis sicca-Syndrom ist Teil des Sicca-Syndroms, welches sich neben der Xerophthalmie auch mit Trockenheit der Haut, der Mundhöhle, und der äusseren Geschlechtsorgane äussern kann. Der wichtigste Risikofaktor ist eine chronische GvHD [33]. Aus diesem Grund ist die Keratokonjunktivitis sicca eine Komplikation, die vorwiegend bei der allogenen HSZT, und häufiger nach Anwendung von peripheren Stammzellen beobachtet wird [1,34]. Eine isolierte Keratokonjunktivitis kann mit lokaler Applikation von Augentropfen (künstliche Tränen, Steroid oder Cyclosporin enthaltende Augentropfen; autologes Serum) behandelt werden [35,36,37]. Bei gleichzeitigen, anderen Manifestationen einer GVHD kann eine systemische Behandlung der chronischen GvHD indiziert sein. Virale und bakterielle Infektionen müssen unverzüglich ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

## 11.5 Spätkomplikationen an GI-Trakt, Leber und Nieren

Die möglichen Spätkomplikationen am GI-Trakt sind vielfältig, können jeden Abschnitt des Darmes betreffen und sind häufig eng mit dem Auftreten einer GvHD verbunden. Es sind Erosionen und Ulzerationen der Schleimhaut zu nennen, aus denen sich Strikturen, z.B. des Ösophagus, entwickeln können. Unter Beteiligung der Mukosa des Dünndarms kann es zu Malabsorptionssyndromen kommen, die mitunter auch chronische Diarrhöen bis hin zum Wasting-Syndrom zur Folge haben. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann neben einer Maldigestion auch zu Diarrhoen führen. Hier ist neben einer Enzymersatztherapie auch die Supplementation, z.B. mit Vitamin B12 und Folsäure, erforderlich [38,39].

Bei Leberfunktionsstörungen kommen neben einer medikamentös-toxischen Ursache eine GvHD, eine Hämolyse sowie eine Virushepatitis in Betracht. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung sind neben einer genauen Medikamenten- und Ernährungsanamnese Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren geeignet. Bei Unsicherheiten ist eine Leberpunktion indiziert. Hepatotoxische Medikamente müssen umgesetzt werden, auf Noxen (Alkohol) sollte nach Möglichkeit ganz verzichtet werden. Die Behandlung einer Hämolyse erfolgt am nebenwirkungsärmsten mittels Aderlässen, ggf. muss auf Chelatoren ausgewichen werden. Eine Virushepatitis steigert die Entwicklung einer Leberzirrhose erheblich und sollte entsprechend der aktuellen Vorgaben behandelt werden [38,39]. [GvHD: siehe Kap. 9].

Bis zu 30% aller Patienten entwickeln nach 10 Jahren eine chronische Nierenfunktionsstörung [40]. Die Genese ist multifaktoriell, ursächlich sind jedoch vor allem nephrotoxische Medikamente wie Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus), Virostatika (Aciclovir, Ganciclovir) und Analgetika aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Zudem gelten toxische Auswirkungen der Konditionierungstherapie (Chemotherapie, Bestrahlung), die zugrunde liegende Erkrankung (z.B. Myelom) sowie das Patientenalter und ein Zustand nach akutem Nierenversagen als Risikofaktoren. Darüber hinaus ist die Entwicklung einer GvHD mit einer erhöhten Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen verbunden. Bis zu 3% aller Patienten entwickeln eine schwere Nierenfunktionsstörung, die auch Ausdruck einer chronischen GvHD sein kann. Eine terminale Niereninsuffizienz tritt bei 1 - 2% aller Patienten auf. Da Nierenfunktionsstörungen lange Zeit asymptomatisch verlaufen, müssen Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus) sowie der Blutdruck im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen regelmäßig kontrolliert werden. Der Einsatz nephrotoxischer Medikamente, gerade in Kombination, sollte vermieden und zeitlich so eng wie möglich begrenzt werden. Auf eine angepasste Trinkmenge (2 - 3 Liter/Tag) ist zu achten [39].

## 11.6 Hormonelle Dysfunktion und Fertilität

Hormonelle Dysfunktionen zählen zu den häufigsten Spätkomplikationen nach allogener HSZT. Eine Dysfunktion der Hypophysen-Gonaden-Achse tritt bei bis zu 92% der Männer und 99% der Frauen auf, abh. von der Art und Intensität der Konditionierung, Alter des Patienten sowie Vorhandensein und Therapie einer GvHD [41,42,43]. Ein klinisch relevanter Hormonmangel tritt häufiger bei Frauen auf. Bei prämenopausalen Patientinnen wird eine Hormonersatztherapie zur Behandlung klinischer (vasomotorische und urogenitale) und psychologischer Symptome sowie zur Vorbeugung von Osteoporose und kardiovaskulären Komplikationen empfohlen [44,45,46].

Auch wenn die meisten Patienten nach einer allogenen HSZT eine Infertilität beklagen, kann die Fertilität sowohl bei Männern als auch Frauen erhalten bleiben. Sexuell aktive und gebärfähige Patienten müssen daher entsprechend beraten werden.

Subklinische (latente) Hyperthyreose mit z.T. sonographischen Befunden einer chronischen Thyreoiditis und Nachweis von Autoantikörpern wird bei ca. 15% der Patienten nach allogener HSZT beobachtet [47,48]. Eine Therapie ist in der Regel nicht erforderlich. Diese Patienten sollten dennoch auf die Entwicklung einer Hypothyreose hin beobachtet und behandelt werden.

Insbesondere bei Patienten mit einer chronischen GvHD mit Langzeitsteroidbehandlung, die z.B. aufgrund von Infektionen abrupt beendet wird, kann eine relevante, sekundäre Nebenniereninsuffizienz entstehen.

## 11.7 Haut, Haare und Nägel

Langfristige Veränderungen der Haut, Haare und Nägel können insbesondere durch eine chronische GvHD bedingt werden. Dabei bilden sich sklerodermale Veränderungen, Alopezie, Nagelwachstumsstörungen und Kontrakturen oft nur unvollständig oder gar nicht zurück. Auch nach Beendigung der systemischen und lokalen immunmodulatorischen Therapie können Supportivmaßnahmen (Physiotherapie, kosmetische Pflege) von großem Nutzen sein.

## 11.8 Komplikationen der Mundschleimhaut, Genitalschleimhaut

### 11.8.1 Epidemiologie/Pathophysiologie

Die Schleimhäute (Mundschleimhaut, Bindehaut, Genitalschleimhaut) sind häufig durch die Folgen der allogenen HSZT betroffen, die Ursachen sind vielfältig: Insbes. chronische GvHD und infektiöse Komplikationen sowie nachfolgend Sekundärneoplasien treten an den Schleimhäuten auf. Je nach Studie ist bei 50 bis 80% aller Patienten mit chronischer GvHD die Mundschleimhaut in Mitleidenschaft gezogen. Bei fast allen Patienten mit oraler Beteiligung findet sich bei gründlicher, fachärztlicher Untersuchung auch eine Manifestation der GvHD an der Genitalschleimhaut, insbesondere bei Frauen, sowie an den Konjunktiven (vgl. Kapitel GvHD) [49,50,51].

Trockenheit der Schleimhäute ist neben inflammatorischen Veränderungen das häufigste Symptom. Neben chronischer GvHD mit Verlust der Speicheldrüsen ist auch Trockenheit der Schleimhäute bedingt durch die Konditionierungstherapie (z.B. Ganzkörperbestrahlung) oder durch hormonelle Veränderungen für Beschwerden ursächlich und sollte konsequent behandelt werden.

Genitale und orale Infektionen sind zum einen Wegbereiter der chronischen Inflammation und zum anderen auch deren Folge. So sollte z.B. Diagnostik auf Herpes Viren, Pilze und bakterielle Superinfektionen durchgeführt werden [49,52,53].

Zahnärztliche Probleme treten nach HSZT verstärkt auf. Eine optimale Mundhygiene findet sich schmerzbedingt und auch aufgrund von Blutungsneigungen nicht bei allen Patienten. Zusätzlich schwächt eine veränderte Speichelzusammensetzung den Zahnschmelz. Viele Patienten leiden an Parodontose, Karies und vorzeitigem Zahnverlusten. Die prothetische und implantologische Versorgung ist insbesondere durch die vulnerable Schleimhaut und immunsupprimierte Situation der Patienten schwierig. Sie sollte daher nur durch erfahrene, zahnärztliche oder kieferchirurgische Kollegen erfolgen [50,52,54,55].

### 11.8.2 Prävention

Jede chronische Inflammation oder Reizung begünstigt die Entwicklung einer chronischen GVHD der Mund- oder Genitalschleimhaut. Daher ist jegliche Noxe (wie z.B. Rauchen) strikt zu vermeiden. Infektionen sollten konsequent behandelt werden.

#### **Mundschleimhaut** [49,50,55]

- gründliche und schonende Mundhygiene mit regelmäßiger zahnärztlicher Vorsorge

- mind. 1x jährl. (Verwendung von Mundspüllösungen, möglichst ohne Alkohol oder Minze)
- optimaler Sitz von Prothesen, erfahrene zahnärztliche und implantologische Versorgung
- Nikotinkarenz
- Verwendung von Speichelersatz/Speichelfluss fördernden Agentien (Saliva)

#### **Genitalschleimhaut [49,51,56,57]**

- pH neutrale Intimhygiene
- lokale oder systemische Hormonsubstitution
- regelmäßige gynäkologische Kontrollen (mindestens 1 x jährlich)

### **11.8.3 Früherkennung**

Wenige Patienten berichten in der Nachsorge spontan über Beschwerden im Bereich der Mund- oder Genitalschleimhaut. Daher ist es insbesondere in der Nachbetreuung wichtig, mögliche Veränderungen bei jedem Besuch direkt anzusprechen.

#### **Typische Symptome der Mundschleimhaut**

- erneuter Verlust des Geschmacksinnes (auch des Geruchssinnes)
- Mundtrockenheit (Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme oder beim Sprechen)
- Schmerzen, insbesondere bei heißen oder scharfen Speisen
- brennende Bläschen (Mucozelen)
- verkleinerte Mundöffnung

Bei der Inspektion der Mundhöhle sind retikuläre, lichenoiden Zeichnungen der Schleimhäute ein sicheres Zeichen für das Vorliegen einer chronischen GvHD (vgl. Lichen) (vgl. Kapitel GvHD). Unspezifische, erythematöse Veränderungen oder Ulcera (Aphthen) können ebenfalls vorliegen. Diese Veränderungen können jedoch auch infektiös oder mechanisch bedingt sein (z.B. durch nicht-optimale prothetische Versorgung). Großflächige Leukoplakien und nicht abheilende Ulcera sollten grundsätzlich auch gegen ein Zweitmalignom differentialdiagnostisch abgegrenzt werden und erfordern eine histologische Sicherung. Größere Ulzerationen sind häufig von gelblich-weißlichen Pseudomembranen belegt.

Grundsätzlich sollte bei jeder Veränderung der Mundschleimhaut eine Diagnostik auf Viren und Pilze durchgeführt werden. Bleibt diese negativ, ist bei persistierenden Veränderungen eine zahnärztliche Vorstellung zum Ausschluss eines dentogenen Fokus sinnvoll [49,52,55].

#### **Typische Beschwerden der Genitalschleimhaut**

- Trockenheit der Schleimhäute
- Schmerzen
- Brennen/Juckreiz
- Verwachsungen
- Kondylome

Noch seltener als über Veränderungen an der Mundschleimhaut berichten Patienten selbständig über Beschwerden an der Genitalschleimhaut. Daher sollte der behandelnde Arzt diese gezielt ansprechen, insbesondere wenn Haut oder Schleimhäute anderer Organe durch eine chronische GvHD beteiligt sind. Meist ist dann eine fachärztliche (gynäkologisch oder urologisch, ggf. auch dermatologische) Beurteilung notwendig. Die klinischen Veränderungen gleichen denen der Haut und Mundschleimhaut (vgl. Kapitel GvHD). Insbesondere bei vaginaler GvHD ist es wichtig, Veränderungen frühzeitig zu erkennen, um Verwachsungen vorbeugen zu können. Ausgedehnte Entzündungen im Bereich der Zervix können zur vollständigen Verwachsung bzw. Verlegung mit der Gefahr eines Hämato- oder Serokolpos und konsekutiven Infektionen führen [51,56,58,59,60].

Insbesondere bei Frauen können viele Beschwerden durch die postmenopausalen, hormonellen Veränderungen ausgelöst bzw. verstärkt werden. Eine Hormonsubstitution (lokal oder systemisch) ist in Kooperation mit erfahrenen Gynäkologen unter Berücksichtigung der Lokalkomplikationen und der medizinischen Gesamtsituation zu diskutieren [51,57,59].

Differentialdiagnostisch ist immer auch an eine virale oder bakterielle Infektion bzw. eine Mykose zu denken. HPV-assoziierte Komplikationen wie Kondylome und Zervixkarzinome treten insbesondere unter Immunsuppression und nach T-Zell-Depletion auf. Jeder Patientin bzw. jedem Patienten sollte daher auch nach allogener HSZT zu einer regelmäßigen gynäkologischen bzw. urologischen Vorstellung und ggf. auch zu einer HPV-Impfung geraten werden [51,53,57,59].

#### 11.8.4 Therapie

Zur systemischen Therapie der chronischen GvHD bzw. der Infektionen wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen (vgl. Kapitel GvHD).

Die chronische GvHD der Schleimhäute spricht grundsätzlich nicht sehr gut auf systemische Immunsuppression an. Die besten Ansprechraten werden für Steroide und Extrakorporale Photapherese beschrieben.

Infektionen müssen umgehend behandelt werden, die dentogene Situation optimal versorgt sein. Jegliche suspektae Läsion sollte konsequent biopsiert bzw. operativ entfernt werden.

Lokale Therapien können gute Erfolge erzielen u. eine systemische Medikation einsparen [49,50,57,59,61,62,63]:

- lokale Steroid-Applikationen (über Spray, Mundspüllösungen, Creme, Haftsalben, Ovula)
- lokale Applikation von Tacrolimus und Azathioprin (Cave: erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome)
- lokale UV- oder Laser-Therapie an spezialisierten Zentren
- vaginal: Hormonersatztherapie (Creme, Ovula)

**Symptomatische Therapie** [49,50,51,57,63,64]:

*Mundschleimhaut*

- Beratung zu Ernährung und Zahnhygiene
- Saliva (Lösungen, Kaugummi, Bonbons)
- Vermeiden anticholinergischer Medikation (z.B. Antidepressiva, Johanniskraut etc.)
- Cholinergika (z.B. Pilocarpin)
- naturheilkundliche Ansätze zur Linderung: Rhabarberwurzel, Kamille, Glutamin, Honig

*Vaginal* [59,62,63]

- mechanische Aufweitungen (Koitus, spezielle Pessare)
- chirurgisch operative Verfahren bis hin zu Neovagina

#### 11.8.5 Follow-up

Bei chronischen Veränderungen an Mund- oder Genitalschleimhaut sollte je nach Befund spätestens alle 3 Monate eine Kontrolle der Veränderungen durch einen erfahrenen Fachspezialisten erfolgen, um dem erhöhten Risiko für Sekundärmalignome zu begegnen [51,55,56,62,65].

### 11.9 Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen treten mit einer Inzidenz von ca. 30% nach allogener HSZT auf [66,67]. Die Genese ist oft multifaktoriell, wobei Infektionen, toxische Nebenwirkung der Radio-/Chemotherapie und der Immunsuppression (insbesondere Calcineurin-Inhibitoren, CNI) die häufigsten Ursachen sind. Wirksame therapeutische Interventionen sind daher die Infektionsbehandlung sowie die Reduktion oder Beendigung der CNI. Immunologische Ursachen einer Neuropathie, im Sinne einer GvHD werden ebenfalls berichtet (siehe Kapitel GvHD).

### 11.10 Muskuloskeletale Komplikationen

Muskuloskeletale Probleme gehören zu den häufigsten Spät komplikationen nach einer allogenen HSZT. Hauptrisikofaktoren für Myopathien, Osteoporose sowie avaskuläre Osteonekrosen sind die GvHD (siehe Kapitel GvHD) und die dafür erforderliche Immunsuppression, insbesondere Steroide.

Avaskuläre Osteonekrosen treten bei ca. 5% der Patienten nach allogener HSZT auf und betreffen meistens die Hüftgelenke [68]. Die Patienten berichten belastungsabhängige Beschwerden, die nativradiologisch unauffällig erscheinen können. Eine MRT-Bildgebung ermöglicht eine Frühdiagnose und damit verbunden eine mögliche Heilung. Ziel der Therapie der Osteonekrosen ist die Mobilität der Patienten zu erhalten, bei möglichst geringen Beschwerden. Dabei gibt es zum Teil widersprüchliche Berichte zu unterschiedlichen Maßnahmen. Zu den möglichen nicht-chirurgischen Interventionen zählen Bisphosphonate (können aber selber Osteonekrosen induzieren), das Prostacyclinanalogon Iloprost [69], Statine [70] sowie Hyperbarsauerstoff-Behandlung [71]. Zu den chirurgischen Interventionen zählen die Coe Dekompression [72,73] und der Gelenkersatz (TEP).

Die Steroidmyopathie betrifft vor allem die Quadrizepsmuskulatur und führt nicht selten zu Inaktivität der Patienten und Aggravation der Muskelatrophie sowie weiteren Komplikationen, insbesondere Osteoporose.

Konsequente, an der Leistung der Patienten orientierte Physiotherapie und Bewegungstherapie mit dem Ziel des Muskelaufbaus sowie der Fraktur- und Sturzprophylaxe ist zu empfehlen [74]. Außerdem sind Kalzium (1000 mg täglich über die Nahrung nach Möglichkeit) und Vitamin D3 (800 IE täglich) für die Osteoporoseprophylaxe wichtig [75,76]. Zur Diagnostik und Früherkennung gehört die Knochendichtemessung nach der DXA-Methode innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Je nach der gemessenen Knochendichte können frühzeitig die o.g. Maßnahmen intensiviert und weitere wie Bisphosphonattherapie hinzugenommen werden [75].

### 11.11 Pulmonale Komplikationen

Pulmonale Veränderungen wie eine milde, restriktive Ventilationsstörung mit Reduktion der totalen Lungkapazität (TLC) und Gasaustauschstörung mit Verringerung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) werden in den ersten 3 - 6 Monaten nach allogener HSZT häufig beobachtet. Langzeitbeobachtungen zeigen, dass die DLCO nach 5 Jahren einen Nadir erreicht und sich im weiteren Verlauf erholen kann [77]. Die kumulative Inzidenz schwerwiegender, pulmonaler Komplikationen beträgt bis zu 10% nach 2 Jahren und steigt bei Patienten mit chronischer GvHD auf >15% an [78]. Als typische Spätkomplikationen gelten A) das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), bei dem unspezifische entzündliche Veränderungen der kleinen Atemwege zu einer zunehmend fixierten Obstruktion führen, und B) die kryptogene organisierende Pneumonie (COP), die sich in Form einer akuten Pneumonie äußert. Während die COP in der Regel gut auf eine hochdosierte Steroidtherapie anspricht, liegen bei Auftreten der ersten, meist unspezifischen Symptome eines BOS wie Kurzatmigkeit, trockenem Husten, Giemen und Belastungsdyspnoe bereits irreversible Lungenschäden vor. Zur Früherkennung geeignet sind Lungenfunktionsuntersuchungen, die im ersten Jahr alle drei Monate erfolgen sollten, danach je nach klinischer Symptomatik mindestens jährlich. Die Diagnose eines BOS wird klinisch anhand folgender Kriterien gestellt:

1. FEV1/FVC < 0,7 und FEV 1 < 75% des erwarteten Wertes
2. Nachweis gefangener Luft (air trapping) oder Verdickung der kleinen Atemwege oder Bronchiektasen in der hochauflösenden Computertomographie
3. Ausschluss eines respiratorischen Infekts [79].

Da Rauchen und Passivrauchen als Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen nach allogener HSZT gelten, ist Patienten ein Nikotinverzicht dringend anzuraten [80,81].

### 11.12 Sekundäre Malignome

Sekundäre Malignome tragen wesentlich zur Spätsterblichkeit transplantierten Patienten in der Langzeitnachsorge bei. Mehr als 15 Jahre nach einer allogenen HSZT ist das Erkrankungsrisiko für einen soliden Tumor dreifach höher als in der Normalbevölkerung. Außerdem können maligne Lymphome bzw. lymphoproliferative Erkrankungen oder sehr selten Spenderleukämien auftreten. Als wichtiger Risikofaktor für Nicht-Plattenepithelkarzinome von Brust, Schilddrüse, ZNS, Knochen, Bindegewebe und der Haut gilt eine Ganzkörperbestrahlung oder andere Strahlentherapien im Alter unter 30 Jahren. Aber auch onkogene Viren (HBV, HCV, EBV, HPV) und chronische GvHD tragen zur Tumorentstehung bei. Da auch bei sekundären Malignomen die Behandlungsergebnisse vom Stadium der Erkrankung abhängig sind, ist eine konsequente Vorsorge entscheidend. Der Früherkennung gut zugänglich sind Hauttumore wie Melanome, Basalzell- und Plattenepithelkarzinome, Tumore der Mundhöhle, aber auch gynäkologische Malignome und Kolonkarzinome. Darüber hinaus sollten Patienten nach allogener HSZT auf die Vermeidung von Noxen wie Tabak, Alkohol und ungeschützte Sonnenexposition achten [82,83,84,85,86].

### 11.13 Herz, Gefäße und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiale Spätfolgen nach HSZT sind im Vergleich zu anderen Organkomplikationen selten. Wahrscheinlich wird aber die Häufigkeit dieser Spätfolgen unterschätzt, da sie erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch werden. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit verminderter Herzfunktion haben eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz [87]. Die wichtigsten Risikofaktoren eines Herzversagens nach HSZT sind die Behandlungen der Grundkrankheit vor HSZT und der Gesundheitszustand des Patienten bei HSZT. Die Zahl der Chemotherapiezyklen und besonders die kumulative Anthrazyklindosis spielen dabei eine zentrale Rolle. Patienten mit Lymphom oder Morbus Hodgkin sind speziell exponiert, da sie häufig erst im fortgeschrittenen Stadium transplantiert werden und somit vor HSZT schon schwerwiegend vorbehandelt sind. Hingegen spielt der Typ der HSZT (allogen oder autolog) keine Rolle [88,89]. Vorbeugende Maßnahmen einer symptomatischen Herzinsuffizienz sind der Einsatz von kardioprotektiven Substanzen bei Hochrisikopatienten (z.B. Betablocker,

ACE Hemmer oder Angiotensinrezeptoren Antagonisten) und die Behandlung von modifizierbaren Risikofaktoren (arterielle Hypertonie und Diabetes). Bei symptomatischer Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen gelten die gleichen Therapieregeln wie für nicht-transplantierten Patienten.

Gefäßerkrankungen wurden lange Zeit nicht als Spätfolgen einer HSZT betrachtet. Der Grund dafür war die lange Latenz bis zum Auftreten einer vaskulären Erkrankung nach HSZT, sowie die Häufigkeit dieser Erkrankungen in einer nicht-transplantierten Bevölkerung. Heute ist klar, dass das Risiko einer Gefäßerkrankung nach allogener HSZT verglichen zu einer Normalbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts höher ist und die vaskulären Komplikationen bereits im jüngeren Alter auftreten [90,91]. Die konventionellen, kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus sind nach allogener HSZT die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Gefäßerkrankung [92,93]. Zu diesen Risikofaktoren kommen auch ungünstige Lebensgewohnheiten wie Nikotinkonsum, ungesunde Ernährung mit Übergewicht und Bewegungsmangel [94]. Die Kumulation von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren nach HSZT steigert das kardiovaskuläre Risiko signifikant. Eine lokale oder Ganzkörperbestrahlung (GKB) bewirkt einen direkten Endothelschaden der Gefäße und führt somit auch zu dem gesteigerten Risiko einer Gefäßerkrankung nach HSZT. Zur Vorbeugung von vaskulären Spätfolgen müssen die kardiovaskulären Risikofaktoren behoben, respektive behandelt werden (siehe unten).

Nach allogener HSZT treten die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) gehäuft und früher auf als in einer nicht-transplantierten Bevölkerung der gleichen Geschlechts- und Altersklasse. Der Grund dafür ist nicht voll geklärt. Endokrine Dysfunktionen (Hypothyreose, Gonadeninsuffizienz, Mangel an Wachstumshormon), GVHD und immunsuppressive Behandlung nach allogener HSZT können unter anderem dafür verantwortlich sein. Häufig persistieren diese Risikofaktoren auch nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie. Zur Vorbeugung von vaskulären Spätfolgen sind die beiden wichtigsten Aufgaben des Arztes, modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren optimal einzustellen, den Patienten über das Langzeitrisko, die Wichtigkeit des Einhaltens (Adherence) der prophylaktischen Maßnahmen und einer gesunden Lebensweise aufzuklären. Körpermessungen (BMI, Bauchumfang), Bestimmung des Blutdruckes, Anfertigung des Lipidprofils und Blutzuckerkontrolle sollten regelmässig bei der Jahreskontrolle ab dem ersten Jahr nach allogener HSZT (und autologer HSZT mit lokaler Bestrahlung der Herz-, Hals- oder Kopfregion) durchgeführt werden. Sekundäre Ursachen einer Dyslipidämie (Hypothyreose, obstruktive Lebererkrankung, nephrotisches Syndrom, Immunsuppression, Anorexie) müssen ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden. Obwohl Immunosuppressiva eine Dyslipidämie und eine arterielle Hypertonie verstärken können, darf mit der Behandlung der Risikofaktoren nicht gewartet werden bis die Immunosuppressiva abgesetzt werden können. Für die Behandlung einer Dyslipidämie muss davon ausgegangen werden, dass Patienten nach allogener HSZT oder nach lokaler oder GKB automatisch zu einer höheren Risikokategorie (z.B. nach PROCAM) gehören.

Für die medikamentöse Behandlung einer Dyslipidämie nach HSZT werden die gleichen Medikamente wie in einer Normalbevölkerung eingesetzt. Bei vorwiegender Hypercholesterolämie oder gemischter Hyperlipidämie sind Statine die Medikamente der ersten Wahl (cave Patienten mit muskulären oder hepatischen Problemen). Die gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin und Statinen führt zu einem höheren Statinspiegel [95,96,97,98].

## 11.14 Fatigue, psychoonkologische Aspekte, sexuelle Dysfunktion

### 11.14.1 Epidemiologie/Pathophysiologie

Patienten nach allogener HSZT sind vielfältigen, psychosozialen Herausforderungen ausgesetzt. Neben der Bewältigung akuter Lebensbedrohung, Rezidivängsten und Unsicherheiten bezüglich der eigenen Zukunft sehen sich gerade Patienten mit körperlichen Beeinträchtigungen auch mit einem veränderten Körperbild und einer veränderten Rollenfunktion konfrontiert. Sozio-ökonomische Probleme sind ebenfalls häufig.

#### Hieraus resultieren zum Beispiel

- emotionale Probleme (Depression, Angst, Verlust des Selbstwertgefühls)
- körperliche und psychische Erschöpfung (Fatigue)
- neuropsychologische Leistungseinschränkung (Konzentration, Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung)
- partnerschaftliche Probleme/sexuelle Funktionsstörungen

Störungen der Sexualität umfassen nicht nur die sexuelle Aktivität, sondern auch die geschlechtliche Rollenfunktion (Eigenwahrnehmung und Selbstbild innerhalb der sozialen Beziehungen). Einschränkungen der

sexuellen Aktivität sind z.B. bedingt durch vermindertes sexuelles Begehren und Erektionsstörungen, aber auch durch körperliche Veränderungen wie vaginale Trockenheit und hormonelle Umstellungen [50,99,100,101].

Insgesamt wird für alle Einschränkungen der Lebensqualität übereinstimmend ein Tiefpunkt ca. 3 - 6 Monate nach HSZT angegeben. Im Verlauf des ersten bis zweiten Jahres nach HSZT beschrieben je nach Studie ca. 80% der Patienten eine gute Lebensqualität mit zufriedenstellender sozialer Reintegration. Leider trifft dies nicht für Störungen der Sexualität zu. 5 Jahre nach HSZT geben ca. 50% der Männer und 80% der Frauen ein verändertes Sexualeben an [50,59,60,99,100,102,103,104,105]. Patienten mit chronischer GvHD beschreiben insbesondere Einschränkungen im Bereich der Lebensqualität [106,107].

#### 11.14.2 Prävention und Früherkennung

Die meisten Patienten sprechen Probleme der Lebensqualität insbesondere im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit, des Sexualverhaltens oder des Rollenverständnisses nicht von selbst an. Eine offene, ärztliche Frage in einem geschützten Umfeld erfahren jedoch viele Patienten als erleichternd und nutzen die Aufforderung des Arztes, um über Anpassungsschwierigkeiten und psychische Belastungen zu sprechen.

Die Differenzierung zwischen bereits zuvor vorhandener Komorbidität, direkter Folge der Transplantationsbehandlung bzw. Medikationsnebenwirkung, physiologischen Anpassungsvorgängen und manifester psychischer Störung kann im Einzelfall schwierig sein und benötigt mitunter die Hilfe von Psychoonkologen und Neuropsychologen. Hilfreich ist hier die Erhebung eines psychologischen Status mit Identifizierung von Coping-Strategien bereits vor der geplanten Transplantation, eine umfassende Aufklärung über mögliche Transplantationsfolgen und eine kontinuierliche psychoonkologische Betreuung während der HSZT. Auch in der Langzeitbetreuung kann für individuelle Problemstellungen eine psychoonkologische Hilfestellung sinnvoll sein [100,103,108].

Individuell vorhandene, persönliche Ressourcen ermöglichen in der Überwindung der Herausforderungen auch ein persönliches Wachstum. Familiäre/freundschaftliche Unterstützung und soziale Netze sind hier wesentlich.

Neben dem klinischen Bild stehen eine Vielzahl von psychologischen und neurokognitiven Testsystemen zur Verfügung, die sich teilweise in den klinischen Versorgungsalltag integrieren lassen und teilweise der fachärztlichen Betreuung zuzuordnen sind. Auch Patienten-Kurzfragebögen haben sich im klinischen Alltag bewährt, um mit den Patienten über Fragen der Lebensqualität ins Gespräch zu kommen [101,102,103,105,106].

#### 11.14.3 Therapie

Häufig bewirkt Ansprache und Akzeptanz dieser Probleme bereits eine Entlastung des Betroffenen. Psychoonkologische Betreuung und gegebenenfalls auch eine medikamentöse Therapie psychischer Erkrankungen sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Neurokognitive Störungen können durch neurokognitive Trainingsverfahren gezielt beübt werden, wobei derzeit allerdings die wissenschaftliche Evidenz ihrer Wirksamkeit fehlt. Insbesondere Fatigue ist schwer gegen die anderen neuropsychologischen Folgen der Transplantation abzugrenzen. Die hier beschriebenen Symptome sollten immer im Gesamtkontext der individuellen Belastungen betrachtet werden.

Therapeutische Ansätze zielen darauf ab die Krankheitsverarbeitung und emotionale Stabilisierung zu fördern, indem sie z.B. individuelle Ressourcen identifizieren und fördern (Coping-Strategien) [100,103,108,109]:

- Psychoedukation/Psychotherapie (meist verhaltenstherapeutisch)
- neuropsychologische Förderung
- Krankengymnastik
- Ergotherapie
- sportmedizinische Ansätze
- Strukturierung des Tagesablaufs

Die Wirksamkeit medikamentöse Ansätze ist (ausgenommen zur Therapie von Depression und Angst) derzeit noch Gegenstand von Studien.

Im Bereich der sexuellen Funktionsstörungen ist die Bestimmung des Hormonspiegels und ggf. eine Substitution sinnvoll. Eine urologische und gynäkologische Vorstellung ist bei vaginalen Schmerzen oder bei erektiler Dysfunktion (67% der männlichen sexuellen Dysfunktion) sinnvoll. Durch PDE-5 Hemmer, intracavernöse Injektionen oder andere Techniken kann einigen Patienten geholfen werden. Eine professionelle Sexualberatung durch spezialisierte Gynäkologen und Urologen kann eine wertvolle Ergänzung sein [49,50,59,60,106,107].

## 11.15 Kalender für Langzeitnachsorge-Untersuchungen und Survivorship Care Plan

Ein Langzeitnachsorge-Programm nach HSZT beinhaltet Untersuchungen (Screening) zur Erfassung von Spätfolgen nach HSZT, die erlauben sollen, vorbeugende Maßnahmen und eine frühzeitige Prävention zu ergreifen, ein risikoadaptiertes Monitoring des Langzeitüberlebenden zu gestalten sowie Beratung und Schulung über mögliche Spätfolgen der Transplantation auszuüben. Diese Untersuchungen beinhalten anamnestische Informationen, die strukturiert mit einem Screeningbogen zur Nachsorge erfasst werden können, klinische Untersuchungen, Laborwerte und gegebenenfalls Spezialuntersuchungen. Patienten in Remission ihrer Grundkrankheit und ohne chronische GvHD werden üblicherweise mindestens jährlich in der Langzeitklinik untersucht. Patienten mit aktiver GvHD benötigen eine häufigere und multidisziplinäre Betreuung in Spezialambulanzen am Transplantationszentrum. Ein Kalender für Langzeitnachsorge-Untersuchungen ist in Tabelle 1 dargestellt [46,97,110].

Zur Erleichterung der Transition eines Krebspatienten von der Behandlungsphase in seine Nachsorge, hat in 2006 das US Institute of Medicine empfohlen für jeden langzeitüberlebenden Patienten am Ende seiner Behandlung einen individualisierten Plan für die Nachsorge bereitzustellen. Dieser sogenannte Survivorship Care Plan soll die Koordination der Nachsorge verbessern und das Wissen des Patienten und seiner Angehörigen über mögliche Spätfolgen fördern. Dieser Plan muss sämtliche Angaben über die Krankheit und deren Behandlung, das entsprechende Risiko für Spätkomplikationen und einen Plan für die Nachsorge enthalten. Für transplantierte Patienten muss ein Survivorship Care Plan zusätzlich spezifische Angaben betreffend Konditionierung, Typ der HSZT, Spendertyp und bei allogener HSZT bezüglich GvHD und deren Behandlung enthalten. Dieses Dokument dient als Instrument für die Nachsorge von langzeitüberlebenden Patienten und gibt dem nicht-spezialisierten Arzt, Onkologen und Hämatologen spezifische Angaben für eine strukturierte Nachsorge. Diese umfasst präventive und therapeutische Interventionen und basiert auf dem individuellen Risiko des Patienten für Spätkomplikationen. Relevante Informationen, welche im Survivorship Care Plan enthalten sein müssen, sind in Tabelle 2 dargestellt [111,112].

---

### Literatur

- 1 Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2007;110:3784-3792.
- 2 Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101:3373-3385.
- 3 Tichelli A, Rovo A, Passweg J, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert.Rev Hematol*. 2009;2:583-601.
- 4 Tichelli A, Rovo A, Socie G. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation – critical issues. *Curr Probl Dermatol*. 2012;43:132-149.
- 5 Hashmi S, Carpenter P, Khera N, Tichelli A, Savani BN. Lost in transition: the essential need for long-term follow-up clinic for blood and marrow transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:225-232.
- 6 Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:337-341.
- 7 Tichelli A, Halter JP, Passweg JR, Rovó A. Long-term transplant clinic setup. in: Savani.B.N, ed. *Blood and Marrow Transplantation Long-Term Management*.: Wiley Blackwell; 2013:11-20.
- 8 Marr KA. Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:265-270.
- 9 Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (eds). Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook, 6th edn. *Forum F Service Editore, Italy*, 2012.
- 10 Martin T, Sharma M, Damon L, et al. Voriconazole is safe and effective as prophylaxis for early and late fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:45-50.
- 11 Gergis U, Markey K, Greene J, et al. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:662-667.
- 12 Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1573-1575.
- 13 Busemann C, Ribback S, Zimmermann K, et al. Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation – a single centre experience. *Ann Hematol*. 2012;91:1081-1089.
- 14 Choucino C, Goodman SA, Greer JP, Stein RS, Wolff SN, Dummer JS. Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1012-1019.
- 15 Erard V, Wald A, Corey L, Leising WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis*. 2007;196:266-270.
- 16 Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after

- allogeneic hematopoietic cell transplantation – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107:1800-1805.
- 17 Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007;110:3071-3077.
  - 18 Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:979-984.
  - 19 Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113:5711-5719.
  - 20 Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:3131-3148.
  - 21 Ustun C, Slabý J, Shanley RM, et al. Human parainfluenza virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, management, mortality and changes over time. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1580-1588.
  - 22 Machado CM. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;41:273-274.
  - 23 Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, et al. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:737-746.
  - 24 Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. Infections caused by mycobacterium tuberculosis in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol*. 2014;4:231.
  - 25 Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GvHD. *Vaccine*. 2011;29:2825-2833.
  - 26 Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea*. 2010;29:758-763.
  - 27 Townley JR, Dana R, Jacobs DS. Keratoconjunctivitis sicca manifestations in ocular graft versus host disease: pathogenesis, presentation, prevention, and treatment. *Semin Ophthalmol*. 2011;26:251-260.
  - 28 Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2003;22(7 Suppl):S19-27.
  - 29 Belkacemi Y, Labopin M, Vernant J, et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:659-668.
  - 30 Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Olsson M, Winiarski J. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:724-733.
  - 31 Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, et al. Cataract Formation after Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med*. 1993;119:1175-1180.
  - 32 Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology*. 2009;116:1624-1629.
  - 33 Tichelli A, Duell T, Weiss M, et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:1105-1111.
  - 34 Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, et al. Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:34-37.
  - 35 Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:242-246.
  - 36 Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:579-583.
  - 37 Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1031-1035.
  - 38 Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, Lawitschka A, Bertz H, Wolff D. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:51-58.
  - 39 Majhail NS, Rizzo JD. Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1145-51
  - 40 Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2008;8:2378-90.
  - 41 Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002;118:58-66.
  - 42 Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, et al. Late effects after stem cell transplantation in children- growth and hormones. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(Suppl 1)19:S77-S81.
  - 43 Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MDC. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol*. 1995;42:333-339.
  - 44 Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K, Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:331-337.
  - 45 Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia MH, Jagasia SM. Endocrine complications in long-term survivors after allogeneic stem cell

- transplant. *Semin Hematol.* 2012;49:66-72.
- 46 Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117:3002-3009.
- 47 S. Paydas. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:277.
- 48 Au WY, Lie AKW, Kung AWC, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:383-388.
- 49 Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158:62-78.
- 50 Couriel DR. Ancillary and supportive Care in chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21:291-307.
- 51 Ciavattini A, Clemente N. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature. *Anticancer Res.* 2015;35:13-17.
- 52 Hull KM, Krridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:265-70.
- 53 Sri T, Merideth MA, Pulanic TK, Childs R, Stratton P. Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:E148-151.
- 54 Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft versus host disease. *Dent Clin North Am.* 2014;58:351-368.
- 55 Meier JK, Wolff D, Pavletic S, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: Report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGvHD. *Clin Oral Investig.* 2011;15:127-139.
- 56 Hirsch P, Leclerc M, Rybojad M, et al. Female genital chronic graft-versus-host disease: importance of early diagnosis to avoid severe complications. *Transplantation.* 2012;93:1265-1269.
- 57 Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:567-572.
- 58 Park J, Kim TH, Lee HH, Chung SH, Lee D. Gynecologic complication of chronic graft-versus-host disease: Vaginal obstruction. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56:277-280.
- 59 Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the International Consensus Project on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:3-9.
- 60 Mueller SM, Häusermann P, Rovó A, et al. Genital chronic GvHD in men after hematopoietic stem cell transplantation: a single-center cross-sectional analysis of 155 patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1574-1580.
- 61 Noce CW, Gomes A, Shcaira V, et al. Randomized double blind clinical trail comparing clobetasol and dexamethasone for the topical treatment of symptomatic oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1163-1168.
- 62 Costantini S, Di Capua E, Bosi S, Chiodi S, Spinelli S. The management of severe vaginal obstruction from genital chronic graft-versus-host disease: diagnosis, surgical technique, and follow-up. *Minerva Ginecol.* 2006;58:11-16.
- 63 Spiryda LB, Laufer MR, Soiffer RJ, Antin JA. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:760-765.
- 64 Nagler RM, Nagler A. The effect of pilocarpine on salivary constituents in patients with chronic graft-versus host disease. *Arch Oral Biol.* 2001;46:689-695.
- 65 Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1013-1023.
- 66 Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb HJ, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology.* 2003;60:842-848.
- 67 de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:36-40.
- 68 Campbell S, Sun CL, Kurian S, et al. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer.* 2009;115:4127-4135.
- 69 Jäger M, Zilkens C, Westhoff B, Jelinek EM, Kozina G, Krauspe R. Efficiency of iloprost treatment for chemotherapy-associated osteonecrosis after childhood cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:3433-3440.
- 70 Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;386:173-178.
- 71 Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty.* 2010;25:118-123.
- 72 Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;268:140-151.
- 73 Koo KH, Kim R, Ko GH, Song HR, Jeong ST, Cho SH. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:870-874.
- 74 Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, et al. Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117:2604-2613.
- 75 McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1-9.
- 76 Robien K, Strayer LG, Majhail N, et al. Vitamin D status among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Bone Mar-*

row *Transplant*. 2011;46:1472-1479.

77 Jain NA, Pophail PA, Klotz JK, et al. Repair of impaired pulmonary function is possible in very-long-term allogeneic stem cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:209-213.

78 Patriarca F, Skert C, Bonifazi F, et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91:1268-1272.

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

80 Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:749-759.

81 Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol*. 2012;49:15-24.

82 Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:1175-83.

83 Shimoni A, Shem-Tov N, Chetrit A, et al. Secondary malignancies after allogeneic stem-cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning; the incidence is not reduced. *Leukemia*. 2013;27:829-835.

84 Friedman DL, Rovo A, Leisenring W, et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood* 2008;111:939-944.

85 Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2449-2454.

86 Majhail, NS. Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. *Br J Haematol*. 2011;154:301-310.

87 Ruiz-Soto R, Sergent G, Gisselbrecht C, et al. Estimating late adverse events using competing risks after autologous stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients. *Cancer*. 2005;104:2735-2742.

88 Armenian SH, Sun CL, Francisco L, et al. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26:5537-5543.

89 Armenian SH, Sun CL, Shannon T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118:6023-6029.

90 Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation-lessons learned. *Haematologica*. 2008;93:1132-1136.

91 Tichelli A, Bucher C, Rovo A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110:3463-3471.

92 Armenian SH, Sun CL, Vase T, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012;120:4505-4512.

93 Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2008;93:1203-1210.

94 Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:191-198.

95 Bhatia S. Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up. *Expert Rev Hematol*. 2011;4:437-454.

96 Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood*. 2010;116:1197-1204.

97 Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:337-341.

98 Rovo A, Tichelli A. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49:25-34.

99 Norkin M, Hsu JW, Wingard JR. Quality of life, social challenges, and psychosocial support for long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49:104-109.

100 Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, et al. Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2013;22:1159-1166.

101 Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;114:7-19.

102 Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, et al. Validation of the auman activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1707-1717.

103 Herzberg PY, Lee SJ, Heussner P, et al. Personality influences quality-of-life assessments in patients after allogeneic SCT: Results from a joint evaluation of the Prospective German Multicenter Validation Trial and the Fred Hutchinson Cancer Research Center. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:129-134.

104 Shanis D, Merideth M, Pulanic TK, Savani BN, Battiwalla M, Stratton P. Female long term survivors after allo-HSCT: evaluation and management. *Semin Hematol*. 2012;49:83-93.

- 195 Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:473-482.
- 106 Pallua S, Giesinge J, Oberguggenberger A, et al. Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1534-1539.
- 107 Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2011;117:4651-4657.
- 108 Pidala J, Anasetti C, Jim H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention. *Br J Haematol.* 2010;148:373-385.
- 109 Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:682-690.
- 110 Medical Education and National Marrow Donor program. Recommended Post-Transplant Care: Long-Term Survival Guidelines. [http://marrow.org/Physicians/PostTransplant\\_Care/11008\\_Recommended\\_Post-Transplant\\_Care\\_MAY2012\\_PDF.aspx](http://marrow.org/Physicians/PostTransplant_Care/11008_Recommended_Post-Transplant_Care_MAY2012_PDF.aspx). 2012.
- 111 Hashmi S, Carpenter P, Khera N, Tichelli A, Savani BN. Lost in transition: the essential need for long-term follow-up clinic for blood and marrow transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:225-232.
- 112 Tichelli A, Halter JP, Passweg JR, Rovó A. Long-term follow-up calendar. In: Savani BN, ed. *Blood and Marrow Transplantation Long-Term Management: Wiley Blackwell*; 2013:381-384.

#### **Weitere empfehlenswerte Literatur**

- P. Ljungman, C. Cordonnier, H. Einsele, et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 44 (2009), pp. 521–526.
- M. Tomblyn, T. Chiller, H. Einsele, R. Gress, K. Sepkowitz, J. Storek, et al. Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15 (2009), pp. 1143–1238.

**Tabelle 1: Kalender der Langzeitnachsorge-Untersuchungen eingeteilt nach Organen und Risikofaktoren**

| Organ/Gewebe        | Komplikationen  | Risikopatienten  | Untersuchungen  | Zeitpunkt                            |                                      |
|---------------------|---|--|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                     |   |  |   | 6 Mo                                 | 1 J. jährl.                          |
| <b>Immunsystem</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rezidivierende Infekte</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GvHD</li> <li>• andauernde Immunsuppression</li> <li>• Therapie mit CD20-Antikörpern</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV Antigen oder PCR Analyse</li> <li>• Radiologische Untersuchungen (z.B. CT, MRT)</li> <li>• Immunglobuline (evt. Subklassen)</li> <li>• Lymphozytensubpopulationen</li> <li>• Erhebung Impfstatus</li> <li>• Impfungen</li> </ul>   | 2<br>3<br>1<br>2<br>1<br>1           | 2<br>3<br>1<br>2<br>1<br>1           |
| <b>Augen</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Katarakt</li> <li>• Sicca Syndrom / Keratokonjunktivitis</li> <li>• mikrovaskuläre Retinopathie</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKB/ Bestrahlung Kopf &amp; Hals</li> <li>• Therapie mit Busulfan</li> <li>• Steroide</li> <li>• GvHD (Sicca Syndrom)</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ophthalmologische Untersuchung</li> <li>• Split-lamp Untersuchung</li> <li>• Schirmer Test /break up time</li> <li>• Augenhintergrund</li> </ul>   | 1<br>3<br>2<br>3                     | 1<br>3<br>3<br>3                     |
| <b>Enoral</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicca Syndrom</li> <li>• Karies</li> <li>• Enoraler Tumor</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• VHD</li> <li>• GKB/ Bestrahlung Kopf &amp; Hals</li> <li>• Schlechte Mundhygiene</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enorale Untersuchung</li> <li>• Zahnärztliche Untersuchung</li> <li>• Biopsie Mundschleimhaut (Karzinom?)</li> </ul>   | 1<br>3<br>3                          | 1<br>1<br>3                          |
| <b>Lungen</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathische Pneumonie-Syndrom</li> <li>• Bronchiolitis obliterans</li> <li>• Cryptogenic organizing pneumonia</li> <li>• Respiratorische Infekte</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKB</li> <li>• GvHD</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Untersuchung</li> <li>• Lungenfunktion</li> <li>• Radiologische Untersuchungen (Rx, CT, MRI)</li> </ul>  | 1<br>1<br>3                          | 1<br>1<br>3                          |
| <b>Herz, Gefäße</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomyopathie</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Koronare Herzkrankheit</li> <li>• Zerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>• PAVK</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthrazykline</li> <li>• GKB/lokale Bestrahlung</li> <li>• Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Lebensstil)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative Anthrazyklin Dosis</li> <li>• Klinische Untersuchung</li> <li>• Erhebung von Risikofaktoren</li> <li>• Blutdruck Bestimmung</li> <li>• EKG; Echokardiographie</li> <li>• NT pro-BNP</li> <li>• Nüchtern Blutzucker</li> <li>• Nüchtern Lipidprofil (HDL-C, LDL-C und Triglyceride)</li> </ul> | 1<br>1<br>1<br>1<br>3<br>3<br>1<br>1 | -<br>1<br>1<br>1<br>3<br>3<br>1<br>1 |
| <b>Leber</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GvHD</li> <li>• Hepatitis B</li> <li>• Hepatitis C</li> <li>• Eisenüberladung</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GvHD</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Alkoholabusus</li> <li>• Toxische Substanzen</li> <li>• Eisenüberladung</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberwerte</li> <li>• PCR für Hepatitis B oder C</li> <li>• Leber Biopsie/Fibroscan</li> <li>• Serum Ferritin</li> <li>• MRI (Eisenüberladung)</li> <li>• Lebersonographie</li> </ul>  | 1<br>2<br>3<br>1<br>3<br>3           | 1<br>2<br>3<br>1<br>3<br>3           |

| Organ/Gewebe  | Komplikationen  | Risikopatienten   | Untersuchungen   | Zeitpunkt                       |                                 |
|---|---|---|--|---------------------------------|---------------------------------|
|   |   |   |  | 6 Mo                            | 1 J. jährl.                     |
| <b>Urogenitaltrakt</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Niereninsuffizienz</li> <li>• Nierenarterienverschluss</li> <li>• Blasendysfunktion</li> <li>• Harnwegsinfektion</li> <li>• Infertilität</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GvHD</li> <li>• Cyclosporin Behandlung</li> <li>• Immunsuppression</li> <li>• Kardiovaskuläre Risikofaktoren</li> <li>• GKB, lokale Bestrahlung</li> <li>• Chemotherapie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Kreatinin / GFR</li> <li>• Urinstatus incl. Proteinurie</li> <li>• Bildgebende Verfahren</li> <li>• Nierenbiopsie</li> <li>• Gynäkologische bzw. urologische Vorsorge</li> <li>• Spermogramm (Mann)</li> <li>• anti-Müller-Hormon (Frau)</li> </ul> | 1<br>1<br>3<br>3<br>3<br>3<br>3 | 1<br>1<br>3<br>3<br>1<br>3<br>3 |
| <b>Muskeln<br/>Bindegewebe,<br/>Skelett</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myopathie</li> <li>• Fasciitis/Sclerodermie</li> <li>• Polymyositis</li> <li>• Osteopenie/Osteoporose</li> <li>• Avaskuläre Knochennekrose</li> <li>• Knochenfrakturen</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GvHD</li> <li>• handlung mit Statinen</li> <li>• Glukokortikosteroiden</li> <li>• Körperliche Inaktivität</li> <li>• GKB</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Untersuchung</li> <li>• Spezialisierte physikalische Untersuchung</li> <li>• Biopsie Muskel / Bindegewebe</li> <li>• Vitamin D Spiegel</li> <li>• Osteodensitometrie</li> <li>• MRT (Osteonekrose)</li> </ul>                                   | 1<br>3<br>3<br>1<br>-<br>3      | 1<br>3<br>3<br>1<br>1<br>3<br>3 |
| <b>Haut, Hautanhangs-<br/>gebilde und<br/>Schleimhaut</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerose der Haut</li> <li>• Pigmentierungsstörungen</li> <li>• Störungen des Nagelwachstums</li> <li>• Alopezie</li> <li>• Hauttumor</li> <li>• Genitale GvHD</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GvHD</li> <li>• GKB</li> <li>• UV-Exposition</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derma. Untersuchung</li> <li>• Hautbiopsie</li> <li>• Gynäkologische Untersuchung (Frau)</li> <li>• Derma. Untersuchung Genitalien (Mann)</li> </ul>  | 1<br>3<br>1<br>1                | 1<br>3<br>1<br>1<br>2           |
| <b>Nervensystem</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukoencephalopathie</li> <li>• Neuropsychologische und kognitive Defizite</li> <li>• Lokalizidiv Grunderkrankung</li> <li>• Spätinfekte</li> <li>• Calcineurin Neurotoxizität</li> <li>• Periphere Polyneuropathie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKB, ZNS Bestrahlung</li> <li>• intrathekale Chemotherapie</li> <li>• Fludarabin</li> <li>• Medikamentöse Toxizität (Caclineu-<br/>rin-Hemmer, Thalidomid etc)</li> <li>• GvHD</li> <li>• Transplantation im frühen Lebens-<br/>alter</li> <li>• Komplikationsreicher Transplantat-<br/>ationsverlauf</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Untersuchung</li> <li>• MRT</li> <li>• Neuropsychologische Tests</li> <li>• Liquor Untersuchung</li> <li>• EEG / EMG</li> </ul>   | 1<br>3<br>3<br>3<br>3           | 1<br>3<br>3<br>3<br>3           |

| Organ/Gewebe                        | Komplikationen   | Risikopatienten  | Untersuchungen   |   | Zeitpunkt<br>1 J. jährl.  |
|-------------------------------------|--|--|--|---|---|
|                                     |  |  | 6 Mo   | 1 J.  |   |
| <b>Endokrine</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyreose</li> <li>• Hypoadrenalismus</li> <li>• Hypogonadismus</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Hyperlipidämie</li> <li>• Wachstumsretardierung</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKB; ZNS Bestrahlung</li> <li>• GVHD</li> <li>• Steroide</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Transplantation im frühen Lebensalter</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Untersuchung</li> <li>• Schilddrüsenteste (TSH)</li> <li>• freies T3/T4</li> <li>• FSH, LH Testosteron</li> <li>• Wachstum (Kinder)</li> </ul>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>1</li> <li>3</li> <li>1</li> <li>1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>1</li> <li>3</li> <li>3</li> <li>1</li> </ul>             |
| <b>Zweitumor</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solide Tumoren</li> <li>• Hämatologische Neoplasien</li> <li>• Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKB, lokale Bestrahlung</li> <li>• GVHD</li> <li>• T-Zell Depletion</li> <li>• Alkylierende Substanzen oder Etoposid (t-AML/MDS)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Untersuchung</li> <li>• Mammographie</li> <li>• Screening KolonCa</li> <li>• US Schilddrüse</li> <li>• Pap smear (Frau)</li> <li>• Haut/enorale Untersuchung</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>-</li> <li>3-</li> <li>2</li> <li>1</li> <li>1</li> </ul> |
| <b>Psychosomatik<br/>Sexualität</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression</li> <li>• Angst</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Sexuelle Dysfunktion</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorbestehende Psychiatrische Erkrankung</li> <li>• Hypogonadismus</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachfragen, Erhebung von Belastungsfaktoren</li> <li>• Psychosomatische Evaluation</li> <li>• Psychoonkologische Betreuung</li> <li>• Sexualberatung/Abklärung</li> </ul>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>1</li> <li>3</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>1</li> <li>3</li> </ul>                                   |
| <b>Allgemeinmedizin</b>             |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung Lebensstil: Rauchen, Alkohol, Drogen, körperliche Bewegung, Essgewohnheiten, Körpergewicht</li> </ul>   | 1   | 1   |

1: alle Patienten

2: Risikopatienten (GVHD oder GKB)

3: falls klinisch indiziert

\* mindestens jährlich wenn einmal ein Hauttumor diagnostiziert wurde

\*\*Frauen mit GKB oder mediastinaler Bestrahlung

**Tabelle 2: Elemente eines Survivorship Care Plan (Nachsorgeplan)**

**1. Allgemeine Angaben**

- a. Demographische Daten
- b. Soziale Angaben (Ehestand, Kinder und Alter der Kinder)
- c. Erwerbstätigkeit vor und nach HSZT
- d. Komorbiditäten vor HSZT
- e. Relevante Elemente der Familienanamnese
- f. Angaben über den Lebensstil (Rauchen, Alkohol, Essen, körperliche Aktivitäten, Körpermessungen)

**2. Primäre Diagnose (Grund der Transplantation)**

- a. Diagnostische Details
- b. Remissionsstatus bei der letzten Untersuchung

**3. Zusammenfassung der Behandlungen vor HSZT**

- a. Chemotherapie vor der HSZT
  - Medikamente und kumulative Dosen (Alkylantien, Athrazykline, etc.)
- b. Bestrahlungen vor HSZT
  - Bestrahlungsfeld, Gesamtdosis, Datum
- c. Chirurgische Eingriffe (falls anwendbar)
- d. Andere Behandlungen (falls anwendbar)

**4. Hämoipoetische Stammzelltransplantation (HSZT)**

- a. Typ und Datum der HSZT (allogen, syngen, autolog)
- b. Spendertyp (falls anwendbar)
- c. Quelle der Stammzellen
- d. Konditionierung
- e. GvHD Prophylaxe und Behandlung (falls anwendbar)

**5. Risikoprofil für Spätfolgen**

**6. Spätfolgen**

- a. Liste der aufgetretenen Spätfolgen

**7. Plan Nachsorge**

- a. Analysen und Untersuchungen, die bei der Nachsorge gemacht werden müssen (basiert auf dem Risiko-profil)
- b. Diagnostische und therapeutische Empfehlungen an den Hausarzt
- c. Empfehlungen an den Patienten (Therapieadhärenz; Lebensstil)