

Das European Blood and Marrow Transplantation Textbook - Lehrbuch für Pflegefachpersonen

Unter der Schirmherrschaft der
European Organisation for Blood
and Marrow Transplantation
(EBMT)

Michelle Kenyon
Aleksandra Babic
Redakteure

Zweite Ausgabe



OPEN ACCESS

Das Lehrbuch der Europäischen
Gesellschaft für Blut- und
Knochenmarktransplantation für
Pflegefachpersonen

Michelle Kenyon • Aleksandra Babic
Redakteure

Das European
Blood and Marrow
Transplantation
Textbook –
Lehrbuch für
Pflegefachpersonen

Unter der Schirmherrschaft
der European Organisation
for Blood and Marrow
Transplantation (EBMT)

Zweite Ausgabe

Redakteure

Michelle Kenyon
Abteilung für Hämatologische
Medizin
King's College Hospital NHS
Foundation Trust
London, Vereinigtes Königreich

Aleksandra Babic
Almere, Niederlande



Dieses Buch ist eine frei zugängliche Veröffentlichung.

ISBN 978-3-031-23393-7 ISBN 978-3-031-23394-4 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4>

Europäische Organisation für Blut- und Knochenmarktransplantation

© EBMT, der/die Redakteur/e (falls zutreffend) und der/die Autor/en 2023

Open Access Dieses Buch ist lizenziert unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die Originalautoren und die Quelle in angemessener Weise nennen, einen Link zur Creative-Commons-Lizenz angeben und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder andere Materialien Dritter in diesem Buch stehen unter der Creative-Commons-Lizenz des Buches, es sei denn, es wird in einer Quellenangabe zu dem Material anders angegeben. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Buches enthalten ist und Ihr Verwendungszweck durch gesetzliche Bestimmungen nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtinhaber einholen.

Die Verwendung allgemeiner beschreibender Namen, eingetragener Namen, Marken, Dienstleistungsmarken usw. in dieser Veröffentlichung impliziert nicht, dass solche Namen von den relevanten Schutzgesetzen und -vorschriften ausgenommen und somit für den allgemeinen Gebrauch frei sind.

Der Herausgeber, die Autoren und die Redakteure können davon ausgehen, dass die Ratschläge und Informationen in diesem Buch zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wahr und korrekt sind. Weder der Herausgeber noch die Autoren oder die Redakteure geben eine ausdrückliche oder stillschweigende Garantie in Bezug auf das hierin enthaltene Material oder für eventuell gemachte Fehler oder Auslassungen. Der Herausgeber bleibt neutral in Bezug auf Rechtsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionelle Zugehörigkeiten.

Dieses Springer-Impressum wird von der eingetragenen Firma Springer Nature Switzerland AG herausgegeben. Die eingetragene Firmenadresse ist: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Schweiz

Vorwort

Anmerkung zur gendergerechten Sprache:

Für die Beschreibung von Personen oder Gruppen, bei denen es eine feminine und eine maskuline Form des Substantives gibt, wird in diesem Buch zum Größten Teil die maskuline Prägung verwendet. Dies dient nur der leichteren Lesbarkeit des Textes. Feminine und diverse Individuen und Gruppen sind selbstverständlich mit gemeint und sollen sich ebenso vollkommen angesprochen fühlen.

Als Reaktion auf die überwältigend positive Resonanz auf die erste Ausgabe dieses Buches haben wir eine neue Ausgabe erstellt, in die wir Änderungsvorschläge und unsere Ideen für neue Inhalte aufgenommen haben. Unsere allgemeinen Ziele bei der zweiten Auflage waren eine Überarbeitung des gesamten Buches, um es für 2023 und darüber hinaus auf den neuesten Stand zu bringen, aber gleichzeitig das Gesamtformat mit klaren Erklärungen beizubehalten, die sich auf die neuesten Erkenntnisse und Referenzen stützen.

Wir haben ein völlig neues Kapitel über CART und Immuntherapie hinzugefügt. Außerdem berücksichtigt diese zweite Auflage die Änderungen in den Leitlinien und der Pflegepraxis, die seit der COVID-19-Pandemie eingetreten sind.

In dieser Ausgabe haben wir neue Abbildungen und Tabellen hinzugefügt, die verbesserte und besser zugängliche Grafiken zur Unterstützung der ausführlichen schriftlichen Erklärungen bieten.

Diejenigen, die die erste Ausgabe verwendet haben, werden das vertraute Format wiedererkennen. Wir haben es beibehalten, damit der Leser sich Kapitel für Kapitel durch das Lehrbuch arbeiten oder aus der umfassenden Kapitelliste die Inhalte auswählen kann, die besonders interessant und relevant sind. Wir hoffen, dass Sie diese zweite Ausgabe genauso informativ finden wie die erste. Die darin enthaltenen Informationen sind eine wertvolle Ressource und werden weiterhin Pflegefachpersonen schulen, die auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzellentransplantation und Zelltherapie tätig sind.

London, Vereinigtes Königreich

Michelle Kenyon

Danksagungen

Aleksandra Babic war an dieser zweiten Ausgabe zwar nicht beteiligt, ihr Name bleibt dennoch auf dem Deckblatt, um ihre führende Rolle als Autorin und Redakteurin der ersten Ausgabe anzuerkennen, die 2018 während ihrer Tätigkeit für das Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) veröffentlicht wurde.

Inhalt

1	JACIE und Qualitätsmanagement bei HSZT: Bedeutung für die Pflege	1
	Carole Charley, Raquel Espada Martin, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic und Iris Bargalló Arraut	
2	HSZT: Wie funktioniert sie?	25
	Letizia Galgano, Daphna Hutt und Hilda Mekelenkamp	
3	Spenderauswahl	45
	Mairéad NiChonghaile	
4	Vorbereitung auf die Transplantation	53
	Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigoso Arjona und Ton Van Boxtel	
5	Stammzellquellen und Apherese	77
	Margherita Angelica und Eugenia Trigoso	
6	Grundsätze der Konditionierungstherapie und Zellinfusion	91
	Sara Zulu und Michelle Kenyon	
7	Zelltherapie, Bedeutung für Pflegefachpersonen und die Patientenversorgung	101
	Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell, Daphna Hutt und Michelle Kenyon	
8	KMT, Infektion und Infektionskontrolle	123
	John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando und Daphna Hutt	
9	Besonderheiten der Transplantation in unterschiedlichen Altersgruppen	155
	Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink und Sarah Jayne Liptrott	

10	Frühe und akute Komplikationen und die Grundsätze der HSZT-Pflege	185
	Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon und Barry Quinn	
11	Supportivtherapie	217
	S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen und W. J. A. Quak	
12	Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)	241
	John Murray, Jacqui Stringer und Daphna Hutt	
13	Graft-versus-Tumor-Effekt	269
	Mairéad NíChonghaile	
14	Engraftment, Transplantatversagen und -abstoßung	275
	Daphna Hutt	
15	Spätfolgen und Langzeitnachsorge	289
	Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn, Diana Greenfield und Eugenia Trigos	
16	Pflegeforschung und -audit im Transplantations-Setting	321
	Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott und Jacqui Stringer	

JACIE und Qualitätsmanagement bei HSZT: Bedeutung für die Pflege

1

Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic und Iris Bargalló Arraut

Zusammenfassung

Die Labormedizin hat, ebenso wie die Luftfahrtindustrie, eine lange Tradition in der Anwendung von Qualitätsmanagementsystemen. Es dauerte bis 1999, bis das „Joint Accreditation Committee der International Society for Cellular Therapy“ (ISCT) und die Europäische Organisation für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT), bekannt als JACIE, als Akkreditierungssystem im Bereich der hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) etabliert wurde. Ziel war es, ein standardisiertes Akkreditierungssystem zu schaffen, das in ganz Europa offiziell anerkannt wird. Es basierte auf den von der US-amerikanischen Stiftung für die Akkreditierung der Zelltherapie (*Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*, FACT) entwickelten Akkreditierungsstandards.

Seit der ursprünglichen Einführung des Konzepts von JACIE haben viele europäische Zentren eine Erstakkreditierung beantragt, während andere Zentren bereits zum zwei-

ten, dritten oder vierten Mal eine Reakkreditierung erhalten haben. Transplantationskliniken außerhalb Europas haben die Bedeutung der JACIE-Standards akzeptiert, wobei Kliniken in Südafrika, Singapur und Saudi-Arabien ebenfalls die Akkreditierung erhalten haben.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich sowohl die Spender- als auch die Patientenversorgung in den akkreditierten Zentren verbessert haben (Passweg et al., *Bone Marrow Transplant* 47:906–923; 2012; Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F (2012) What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation?).

Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood Bone Marrow Res. (2012):Article ID 834040 (online). Es gibt jedoch keine publizierten Belege dafür, dass diese Verbesserung direkt auf eine bessere Pflege zurückzuführen ist. Daher führten die Autoren eine Umfrage unter Mitgliedern der Gruppe von Pflegefachpersonen im Rahmen der Europäischen Organisation für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT (NG)) durch, um festzustellen, inwieweit Pflegefachpersonen, die im Bereich der HSZT arbeiten, das Gefühl hatten, dass JACIE die von ihnen erbrachte Pflege beeinflusste, und um die allgemeine Bedeutung von JACIE für die Pflegefachpersonen zu ermitteln.

Dank an Aleksandra Babic und Iris Bargalló Arraut für die Mitwirkung an der ersten Ausgabe.

C. Charley (✉) · R. Espada Martín
JACIE Akkreditierungsstelle, Barcelona, Spanien
E-Mail: raquel.espada@ebmt.org

I. Ferrero
JACIE Akkreditierungsstelle, Barcelona, Spanien

Stammzellentransplantation und Zelltherapie
Laboratory, City of Health and Science of Turin,
Universität Turin, Turin, Italien
E-Mail: ivana.ferrero@unito.it

A. Babic
Almere, Niederlande

I. B. Arraut
EBMT Office, Barcelona, Spanien
E-Mail: iris.bargallo@ebmt.org

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_1

Schlüsselwörter

FACT-JACIE Internationale Standards · Bedeutung für die Pflegefachpersonen · Qualitätsmanagement · Standardarbeitsanweisungen (SOP)

1.1 Hintergrund zu JACIE

In den 1990er Jahren wurde eine Zunahme der Anzahl der Transplantationsteams beobachtet, die eine hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) durchführten (Passweg et al. 2012a, b). Das Verfahren, das in den

1960er/1970er Jahren noch als experimentell angesehen wurde, wurde zu einer etablierten Behandlung für viele Blutkrebsarten, solide Tumoren und erworbene oder angeborene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems in erwachsenen und pädiatrischen Populationen. Gegen Ende der 1990er Jahre konnten hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut und dem Nabelschnurblut, sowie aus autologen, geschwisterlichen und nicht verwandten Spenden gewonnen werden (Demiriz et al. 2012).

1998 gründeten zwei führende europäische, wissenschaftliche Organisationen, die „International Society for Cellular Therapy“ (ISCT) Europa und die Europäische Organisation für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT), einen gemeinsamen Ausschuss, der als „Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT“ (JACIE) bekannt ist (Cornish 2008). Ziel dieses neuen Ausschusses war es, ein System einzurichten, mit dem sich die Transplantationsteams anhand einer Reihe von Standards selbst bewerten können (Cornish 2008), sowie ein Inspektionsverfahren einzurichten und den Teams, die im Bereich der HSZT tätig sind, durch Akkreditierung die Einhaltung der Standards anzuerkennen. In Spanien wurde 2000–2002 eine Pilotstudie über das JACIE-Inspektions- und Akkreditierungsverfahren durchgeführt. Anhand dieser Studie konnte JACIE auswerten, welche Abschnitte der Standards bei Transplantationsteams häufig zu Schwierigkeiten führten und welche Unterstützung gegebenenfalls von den Zentren für den Erhalt der Akkreditierung benötigt würde. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie unterstrichen die Notwendigkeit, nationale und internationale Vorschriften (Pamphilon et al. 2008) in jedem europäischen Land umzusetzen. Im Januar 2004 wurde mit Unterstützung der Europäischen Union im Rahmen des Gesundheitsprogramms (2003–2008) das JACIE-Akkreditierungsverfahren gestartet (Pamphilon et al. 2008).

Um eine Reihe internationaler Standards für die Bereitstellung qualitativ hochwertiger medizinischer, Pflege- und Laborpraktiken bei der HSZT-Transplantation zu entwickeln und zu akkreditieren, hat JACIE mit ihren amerikanischen Pendanten, der „Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy“ (FACT) (JACIE) zusammengearbeitet. Die „FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration“ werden regelmäßig überarbeitet.

JACIE bleibt eine gemeinnützige Organisation, in der alle Mitglieder Experten in ihrem

Fachgebiet sind: klinische Verfahren, Gewinnung oder Aufbereitung der Stammzellen bei der HSZT. Kliniker, Pflegefachpersonen und Qualitätsmanager, die Experten auf ihrem Gebiet sind, können sich freiwillig als JACIE-Inspektoren melden, wenn sie die festgelegten Kriterien erfüllen. Potenzielle Inspektoren müssen vor ihrer ersten offiziellen JACIE-Inspektion an Schulungen teilnehmen, eine Prüfung bestehen und als Beobachter innerhalb des Inspektionsteams als Auszubildender fungieren. Im Zuge der Weiterentwicklung des JACIE-Akkreditierungsverfahrens wurde das Inspektionsteam um Apherese-Pflegefachpersonen und erfahrene Qualitätsmanager erweitert, um die multiprofessionellen Komponenten von HSZT-Programmen zu berücksichtigen. Das Akkreditierungsverfahren überwacht ein etabliertes Qualitätsmanagementsystem (QMS); daher müssen akkreditierte Zentren alle 4 Jahre eine Reakkreditierung beantragen.

Seit dem Jahr 2000 haben 508 Transplantationsprogramme und -einrichtungen in 34 Ländern in Europa und darüber hinaus ein Antrag bei JACIE gestellt und es wurden 790 Inspektionen (erstmalige und erneute Akkreditierung) durchgeführt. Dreihundertachtundsechzig Antragsteller haben die Akkreditierung mindestens einmal erhalten, wobei praktisch alle Zentren das Verfahren nach dem ersten Akkreditierungszyklus wiederholen (JACIE-Aktivitätsbericht 2021 <https://www.ebmt.org/annual-report-2020/jacie-activity-report-2020>).

2020 gab es aufgrund der Covid-19-Pandemie eine stark eingeschränkte Aktivität. Ab Mitte März gingen 40 Anträge ein, 18 Inspektionen wurden abgeschlossen, bevor Inspektionen vor Ort abgesagt wurden und 47 Akkreditierungen wurden erteilt.

Obwohl das ursprüngliche Ziel des Akkreditierungsprogramms ein freiwilliges Verfahren war, betrachten Gesundheitssysteme/-kommissionen oder Krankenversicherungen und Gewebebankbehörden in vielen Ländern die JACIE-Akkreditierung zunehmend als wichtig und fordern eine Akkreditierung, um das HSZT-Verfahren durchzuführen.

Die Akkreditierung ist die Methode, mit der ein Zentrum nachweisen kann, dass es gemäß den vereinbarten Exzellenzstandards ein erforderliches Praxisniveau hat. Im Wesentlichen kann ein Zentrum damit nachweisen, dass es ein effektives QMS betreibt. Darüber hinaus sind die Interaktion und die Zusammenarbeit zwischen den Kliniken, aufgrund der vermehrten Verwendung von nicht verwandten Spendern

aus verschiedenen Ländern, Schlüsselemente für den Erfolg einer Stammzellentransplantation. Die JACIE-Akkreditierung bescheinigt die Umsetzung internationaler Qualitätsstandards in der Stammzelltransplantation.

Ein QMS ist ein Mechanismus für Folgendes:

- Dass die Verfahren ausnahmslos von allen Mitarbeitern in Übereinstimmung mit den vereinbarten Standards durchgeführt werden. In einem HSZT-Programm wird dadurch gewährleistet, dass die klinischen Einrichtungen, die Spendezentren und die Labors sich gemeinsam um eine ausgezeichnete Kommunikation, effektive gemeinsame Vorgehensweisen, abgestimmte Richtlinien, wo dies angezeigt ist, erhöhte Garantien für bessere Patientenergebnisse und die Anwendung internationaler Spenderkriterien für verwandte Spender bemühen. (Gratwohl et al. 2014; Anthias et al. 2015, 2016). Pflegefachpersonen haben erfolgreich die Kommunikation zwischen den Bereichen Stammzellmobilisierung, -gewinnung und -aufbereitung verbessert.
- Nachverfolgung und Überwachung der Zellpräparationen auf Sicherheit und Viabilität von der Gewinnung der Stammzellen bis zur Verabreichung. Die Krankenakten der Patienten müssen nicht nur die Angaben von Datum und Uhrzeit der Stammzellgewinnung, sondern auch die Menge des entnommenen Produkts, Art und Menge des Citrats und die Produktidentifikation enthalten. Ein Transportprotokoll ist erforderlich, um die Rückverfolgbarkeit aller Produkte von der Entnahme bis zur Verarbeitung und dann bis zur klinischen Verabreichung sicherzustellen.
- Identifizierung von Fehlern und Vorfällen, die überprüft werden können, und Umsetzung von Korrekturmaßnahmen sowie Ermöglichung der Umsetzung eines Maßnahmenplans, um das Wiederauftreten des Fehlers zu minimieren.
- Standardisierung von Schulungen und Kompetenzen.
- Klare Definition der Rollen und Verantwortlichkeiten aller Mitarbeiter, die innerhalb des Transplantationsteams oder bei externen Behörden (klinische, Entnahme-, Verarbeitungs- und Unterstützungsdienste; Intensivpflege, Strahlentherapie, Reinigungs- und Transportdienste, Labore und Spenderpanels) arbeiten.
- Regelmäßige Überprüfung der Dokumentation auf Nachweise, dass Standards eingehalten werden.

1.2 Vorbereitung auf die JACIE-Akkreditierung

1.2.1 Vorüberlegungen

Die JACIE-Standards setzen eine bestimmte räumliche und personelle Ausstattung für Zelltherapien voraus. Die Standards erfordern zum Beispiel personelle Ressourcen in Form von Qualitätsmanagern und Datenmanagern sowie eine Infrastruktur, die eine eigene Apotheke, einen Diät- und Ernährungsberater und einen Sozialarbeiter als Teil des Behandlungsteams umfasst. Daher ist es wichtig, dass das Zentrum über formelle Vereinbarungen verfügt, um diese spezifischen Standards zu erfüllen, und manchmal kann dies zusätzliche Ressourcen erfordern. Um eine Akkreditierung zu erhalten, müsse alle Vereinbarungen als Teil des QMS formell aufgenommen und fixiert sein.

Ein klinisches Transplantationsprogramm kann allein oder in Verbindung mit den zugehörigen Gewinnungs- und Aufbereitungseinrichtungen eine Akkreditierung beantragen. JACIE ermöglicht die eigenständige Akkreditierung für unabhängige Einrichtungen. Es gibt auch viele Einrichtungen, die unabhängig von den klinischen Transplantationsteams für die Gewinnung und die Aphereseprodukte verantwortlich sind. In diesen Fällen können sich sowohl die Einrichtung für Stammzellaufbereitung als auch die klinische Abteilung akkreditieren lassen. Sie können eine separate oder kombinierte Akkreditierung beantragen. Um die JACIE-Akkreditierung zu erhalten, ist es jedoch wichtig, dass das QMS die Kommunikationsprozesse zwischen allen beteiligten Einrichtungen und Abteilungen definiert und den Nachweis erbringt, dass eine gezielte Kommunikation stattfindet, z. B. müssen die Protokolle der wöchentlichen, monatlichen und jährlichen Besprechungen die Namen der Teilnehmer enthalten und es müssen Nachweise über Transplantationen und unerwünschte Ereignisse ausgetauscht werden. Es ist wichtig, dass eine klinische Einrichtung eine von JACIE akkreditierte Apherese- und Aufbereitungseinrichtung nutzt. Ebenso muss eine Aphereseeinrichtung mit einer Aufarbeitungseinrichtung zusammenarbeiten, die akkreditiert ist, bevor die klinische Abteilung und Aphereseeinrichtungen die JACIE-Akkreditierung erhalten können.

1.2.2 Implementierung eines Qualitätsmanagementsystems

Bei der HSZT handelt es sich um ein hoch technologisches Verfahren. Daher muss den Patienten/Spendern, die wichtige problematische klinische Faktoren einbringen könnten, und den anspruchsvollen Laborverfahren im Zusammenhang mit der Entnahme, Bearbeitung, Kryokonservierung und Transplantation der hämatopoetischen Zelltherapie große Aufmerksamkeit zukommen. Die kontinuierliche Verbesserung der Stammzellentechnologie erfordert, dass bei allen HSZT-bezogenen Verfahren die Einhaltung festgelegter, von wissenschaftlichen Verbänden und internationalen Organisationen anerkannter Qualitätsstandards gewährleistet ist. Für die Entnahme, Verarbeitung und Transplantation von HSZ gibt es standardisierte Verfahren, die spezifische klinische, hämatologische und Laborkenntnisse und strenge Qualitätskontrollen in Bezug auf alle Prozesse von der zellulären Entnahme und Manipulation bis zur Verabreichung des entnommenen Produkts erfordern. Entnahme, Verarbeitung, Lagerung und Transplantation von Stammzellen müssen streng reguliert erfolgen, um sowohl die Sicherheit als auch die klinische Wirksamkeit zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren Immuneffektorzellen (IECs) in die klinische Praxis eingeführt – mit all den Herausforderungen, die sich aus den sehr unterschiedlichen Herstellungsmethoden, klinischen Indikationen sowie Sicherheits- und Toxizitätsprofilen ergeben. (Weitere Informationen finden Sie in Kapitel 7).

Daher ist die Qualitätssicherung ein sehr wichtiges Thema auf allen Ebenen eines hämatopoetischen Zelltherapie- und Transplantationsprogramms, einschließlich strukturierter pflegerischer Verfahrensweisen, z. B. Chemotherapie-Verabreichung, Verwendung von Stammzellenmobilisierungsmitteln und Entnahme von Zellmaterial.

Die Einführung eines QMS ergibt sich aus der Notwendigkeit, ein geeignetes System zu entwickeln, um die Qualität der von einer Stammzelltransplantationseinheit angebotenen Dienstleistung im allgemeinen Kontext der Qualitätsverbesserung im Gesundheitswesen zu optimieren. Die Implementierung eines QMS ergibt sich aus der Notwendigkeit, im allgemeinen Kontext der Qualitätsverbesserung im Gesundheitswesen ein geeignetes System zu entwickeln, dass die Qualität der von einer Stammzellentransplantationsklinik angebotenen Leistungen optimiert. Ein

QMS ist ein Instrument, mit dem Fehler oder Unfälle schnell erkannt und behoben werden können, um das Risiko einer Wiederholung zu minimieren. Ein QMS hilft bei der Schulung und benennt klar die Rollen und Verantwortlichkeiten aller Mitarbeiter (Cornish 2008; Caunday et al. 2009).

1966 schrieb Avedis Donabedian eine Abhandlung mit dem Titel „Evaluating the Quality of Medical Care“ (Bewertung der Qualität der medizinischen Versorgung), in der die Konzepte von Struktur, Prozess und Ergebnis in der Gesundheitsversorgung eingeführt wurden. Die Struktur umfasst nicht nur die körperlichen Aspekte der Pflege, sondern auch die Ressourcen und Instrumente, die dem Gesundheitsteam, der Leitung und dem Personal zur Verfügung stehen. Der Prozess ist die Art und Weise, wie das Gesundheitssystem und der Patient interagieren. Das Ergebnis umfasst die Auswirkung der Versorgung auf Krankheiten und deren Prävention, wie die Mortalitätsrate, die Fehlerrate und die Lebensqualität (Samson et al. 2007).

In den 1950er Jahren stellte Edwards Deming den Zyklus Plan-do-check-act (*Planen-Ausführen-Prüfen-Handeln*, PDCA) vor, eine iterative vierstufige Managementmethode, die für die Implementierung und Verbesserung von Prozessen und Produkten verwendet wird, auch bekannt als Plan-do-study-act (*Planen-Ausführen-Untersuchen-Handeln*, PDSA). Er betonte auch, wie wichtig es ist, Probleme im Kontext eines Systems zu betrachten, und dass die meisten Fehler nicht die Schuld des Personals seien (Samson et al. 2007).

Das Hauptziel der JACIE-Standards ist die Förderung der medizinischen und labortechnischen Qualität bei HSZT und anderen Therapien mit Zellprodukten; daher finden sich spezielle Qualitätsmanagementstandards im FACT-JACIE-Handbuch (klinische Einrichtung B04, Knochenmarkentnahmeeinrichtung CM04, Aphereseeinrichtung C04, Verarbeitungseinrichtung D04).

Qualitätsmanagement ist das Management von Aktivitäten zur Qualitätsbewertung, -sicherung und -kontrolle, mit denen die Qualität der Patientenversorgung, der Produkte und der Dienstleistungen in der Zelltherapie verbessert werden soll.

Ein QMS könnte unter Anwendung des PDCA-Zyklus für das Management und die kontinuierliche Verbesserung von Prozessen und Produkten eingeführt werden.

- **PLANEN** bedeutet, die Ziele und Prozesse festzulegen, die für das Zentrum erforderlich sind. Das bedeutet, den Geltungsbereich

des QMS festzulegen und zu bestimmen, welche Prozesse innerhalb des Geltungsbereichs am wichtigsten sind, welche Mitarbeiter an den wichtigen Prozessen beteiligt sind, und diese in die Festlegung der Ziele einzubeziehen, anhand derer die Qualität des Prozesses gemessen werden soll. Das bedeutet, dass der Geltungsbereich des QMS definiert und die wichtigsten Prozesse innerhalb des Geltungsbereichs sowie die Mitarbeiter, die an den wichtigen Prozessen beteiligt sind, ermittelt werden müssen, und dass sie in die Festlegung der Ziele zur Messung der Prozessqualität einbezogen werden. Sicherzustellen, dass alle Mitarbeiter wissen, wie sie dazu beitragen können, die erforderliche Leistung zu erbringen.

Ein wichtiger Aspekt bei der Implementierung eines QMS ist die Organisation und Interaktion zwischen den verschiedenen Einrichtungen (klinisch, Entnahme und Verarbeitung). Das Programm muss ein Organigramm mit Funktionen enthalten, das das klinische Personal, das Personal für die Entnahme und die Verarbeitung berücksichtigt, insbesondere für die Aufgaben, die für die Sicherung der Produkt- oder Dienstleistungsqualität entscheidend sind. Schulungspläne sollten erstellt und umgesetzt werden. Die Dokumentation kann verschiedene Formate haben (Stellenbeschreibungen, Schulungsnachweise, Qualifikationszertifikate, Nachschulungen).

Es sollte ein Dokumentensystem eingeführt werden, das mehrere Zwecke für das QM-Programm erfüllt. Es enthält Anweisungen zu Folgendem:

- Aktivitäten, Richtlinien und Prozesse, die verschiedene Schritte innerhalb der Aktivitäten steuern.
- Qualitätskontrolle und Rückverfolgbarkeit von Produkten, Spendern und Patienten.

Das Qualitätsmanagementhandbuch sollte eines der ersten Dokumente sein, die bei der Vorbereitung auf die JACIE-Akkreditierung erarbeitet werden. Das Zentrum muss über eine Standardarbeitsanweisung (SOP) verfügen, in der die Methode zur Erstellung, Genehmigung, Implementierung und Aktualisierung von SOPs („SOP für SOPs“ genannt) beschrieben wird. Klinische und Entnahmeprotokolle oder Labormethoden müssen in schriftlichen Verfahrensanweisungen niedergelegt werden, in Papierform oder in einer elektronischen Ver-

sion, und den Mitarbeitern leicht zugänglich sein. Der Zweck der Dokumentenkontrolle besteht darin, sicherzustellen, dass die korrekten genehmigten Dokumente verwendet werden.

Seit der 6. Ausgabe der FACT-JACIE-Standards wurden spezifischere Anforderungen an Validierungs- und Qualifizierungsstudien formuliert und das Konzept der Risikobewertung eingeführt.

Validierung ist der dokumentierte Nachweis, dass die Leistung eines bestimmten Prozesses die Anforderungen für die beabsichtigte Anwendung erfüllt. Zum Beispiel sollte das Vorgehen beim Auftauen von gefrorenen Zellen evaluiert werden, da das Risiko einer Kontamination und des Verlustes von Zellen während des Auftauprozesses besteht. Bei drei Verfahren könnte eine Auftaukontrolle durchgeführt werden, um zu beurteilen, ob diese Kriterien den Prozess validieren würden.

Die Qualifizierung ist ein dokumentierter Nachweis, dass die Ausrüstung/Einrichtung/Gerätschaft die Benutzeranforderungen erfüllt, korrekt funktioniert und zu den erwarteten Ergebnissen führt. Zum Beispiel „der für den Transport von gefrorenen hämatopoetischen Stammzellen verwendete Trockenversandbehälter sollte für die Temperaturkontrolle validiert werden“.

Während der Implementierungsphase sollte das Risikomanagement ein kontinuierlicher Teil des Qualitätsmanagementprozesses sein, um Gefahren für Prozesse, Patienten und Mitarbeiter zu minimieren.

In der 8. Ausgabe der Standards wurden allgemeinere Standards hinzugefügt, um die Anforderungen des Risikomanagementprogramms für klinische Programme zu erfüllen, die lizenzierte Zelltherapieprodukte (oder solche mit gleichwertigen behördlichen Zulassungen) verwenden.

Risikomanagement ist keine neue Erkenntnis, auch nicht im Gesundheitswesen. Risiko wird definiert als „Auswirkung von Unsicherheit auf die Ziele“ (ISO 31000: 2009), und es gibt viele verschiedene Ansätze zur Klassifizierung und Steuerung von Risiken. Außerdem kann ein Risiko nicht nur eine negative Auswirkung als Bedrohung haben, sondern auch eine „Chance“ mit einem positiven Einfluss sein.

Es gibt mehrere Methoden zur Bewertung des Risikos, wie die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) oder die Fehlermöglichkeits-, Einfluss- und Kritikalitätsanalyse (FMECA), Methoden zur Bewertung potenzieller Fehlermechanismen und deren Auswirkungen auf das System, um einzelne Fehlerpunkte zu identifizieren.

- **AUSFÜHREN** bedeutet, den Plan umzusetzen, den Prozess auszuführen und die Aktivitäten fortzusetzen. Sobald das Programm eingerichtet und die Mitarbeiter geschult wurden, sollten die Aktivitäten und der Qualitätsplan über das Dokumentensystem und die verfügbaren Ressourcen gepflegt werden. Richtlinien und Verfahren könnten überarbeitet, Schulungsprogramme durchgeführt und die Ergebnisanalyse der Wirksamkeit von Zelltherapieprodukten überprüft werden, um sicherzustellen, dass die angewandten Verfahren ein sicheres und wirksames Produkt liefern.
- **PRÜFEN** bedeutet, dass die Ergebnisse gemessen und mit den erwarteten Ergebnissen oder Zielen verglichen werden, die im Plan festgelegt wurden. Audits stellen eine der Hauptaktivitäten in diesem Schritt dar. Sie sollten dokumentierte, unabhängige Inspektionen und retrospektive Prüfungen von Aktivitäten sein, um festzustellen, ob diese gemäß schriftlichen Verfahrensanweisungen und festgelegten Zielsetzungen ausgeführt wurden. Audits sollen gewährleisten, dass das QMS effektiv funktioniert, und sie sollten Trends und wiederkehrende Probleme in allen Aspekten des Programms identifizieren. Darüber hinaus sollte das Transplantationsprogramm Fehler, Unfälle, Abweichungen, Nebenwirkungen und Beschwerden bearbeiten und Aktivitäten, Prozesse und Produkte anhand messbarer Indikatoren überwachen (Harolds 2015).
- Und schließlich soll **HANDELN das QMS basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Schritte verbessern**. Die Untersuchung von Fehlern und Indikatoren und die Umsetzung von Korrektur- oder Verbesserungsstrategien werden überwacht und anschließend bewertet, um die Wirksamkeit der Änderung zu bestimmen.

Die von Gratwohl und Kollegen vorgelegten Daten (Gratwohl et al. 2014) zeigen, dass die Verwendung eines klinischen Qualitätsmanagementsystems mit einer verbesserten Überlebensrate von Patienten nach einer allogenen HSZT verbunden ist.

Die KMT ist ein sich rasch entwickelndes Gebiet, das in den letzten Jahren nicht nur Blut- und Knochenmarkstammzellen, sondern auch viele andere zelluläre, immunologische und zytotoxische Therapien (zum Beispiel CAR-T-Therapien) umfasst. Die Anwendung von JACIE-Standards ist ein hervorragendes Beispiel für klinische Qualitätssysteme in anderen Fachgebieten (Snowden et al. 2017).

1.3 Das JACIE-Akkreditierungsverfahren

1.3.1 Beginn der Arbeit mit den Standards

Das JACIE-Akkreditierungsverfahren beginnt, sobald das Transplantationszentrum mit Unterstützung des Krankenhausmanagementteams (ein Schlüsselement für die Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen zur erfolgreichen Implementierung des JACIE-Akkreditierungsverfahrens) zustimmt, nach den JACIE-Standards zu arbeiten.

Es ist wichtig, dass Sie alle notwendigen Informationen sammeln, bevor Sie den Weg der JACIE-Akkreditierung einschlagen. Lesen Sie zuerst die JACIE-Standards, lesen Sie die Leitfäden, Handbücher und die Begleitdokumentation von der EBMT-Website (www.ebmt.org/jacie-accr-itation). Beginnen Sie dann mit dem Ausfüllen der JACIE-Prüfliste als Selbstbewertungstool. Dieses Dokument enthält alle JACIE-Standards und hilft dem Zentrum, seine Einhaltung der jeweiligen Standards zu ermitteln und weitere Arbeiten zu identifizieren, die für das Erreichen der Akkreditierung erforderlich sind. Darüber hinaus ist die Checkliste das entscheidende Tool, das während des gesamten JACIE-Akkreditierungsverfahrens kontinuierlich verwendet wird, bis die JACIE-Akkreditierung erteilt wurde.

1.3.2 Antrag auf JACIE-Akkreditierung

Wenn der Antragsteller ein ausgereiftes QMS eingerichtet hat, d. h., dass es seit mindestens einem Jahr in Kraft ist, dass eine Selbstbewertung der Standards durchgeführt wurde und diese einen hohen Prozentsatz an Konformität ergibt, kann das Zentrum offiziell die JACIE-Akkreditierung beantragen. Wenn der Antragsteller ein ausgereiftes QMS eingerichtet hat, d. h. seit mindestens einem Jahr eingerichtet und in Betrieb ist, eine Selbstbewertung der Normen durchgeführt wurde und ein hoher Prozentsatz der Einhaltung der Standards nachgewiesen wurde, kann das Zentrum die JACIE-Akkreditierung formell beantragen. Das Antragsformular und die Inspektions-Checkliste sollten in englischer Sprache ausgefüllt und bei der JACIE-Niederlassung eingereicht werden, wo das JACIE-Team das Antragsformular prüft und genehmigt und diesen Teil des Prozesses mit der Unterzeichnung der Akkreditierungsvereinbarung durch das Zentrum abschließt.

Nach der Genehmigung des Antrags muss der Antragsteller die Vorprüfungsunterlagen an das JACIE-Büro übermitteln. Das JACIE-Team und die Inspektoren prüfen dann, ob alle erforderlichen Unterlagen korrekt eingereicht wurden. Die Dokumente können in der Sprache des Zentrums/ Antragstellers bereitgestellt werden; in einigen Ausnahmefällen wird jedoch eine Übersetzung einiger Schlüsseldokumente in die englische Sprache angefordert. Die Dokumentation vor dem Audit enthält relevante Dokumentationen für alle Bereiche des Stammzellentransplantationsprogramms, wie z. B. Personaldokumentation, Informationen zur Spendereinstimmung, Etiketten und Zusammenfassung der QMS-Aktivitäten (Qualitätsmanagementplan, Auditbericht, Richtlinien) und andere.

1.3.3 Vereinbarung des Inspektionstermins

Sobald alle Dokumente und die Vereinbarung vollständig und genehmigt sind, erteilt das JACIE-Büro zunächst einen Inspektionstermin und weist das Inspektionsteam zu. Das Inspektionsteam besteht in der Regel aus einem Inspektor pro zu inspizierende Einrichtung sowie einem Qualitätsmanagementinspektor. Wenn der Antragsteller beispielsweise die Akkreditierung für klinische und Knochenmark-, Apherese- und Verarbeitung für Erwachsene beantragt hat, besteht das Inspektionsteam aus Experten in jedem der folgenden Bereiche: Klinik, Apherese, Verarbeitungs- und Qualitätsmanagement (der klinische Inspektor ist für klinische Einrichtungen und Einrichtungen zur Knochenmarkentnahme verantwortlich). Die Auswahl der Inspektoren erfolgt nach Fachgebiet: Klinik, Apherese, Verarbeitung und Qualitätsmanagement. Zum Beispiel wird ein Kliniker die klinische Einrichtung inspizieren. Wenn eine pädiatrische Einheit Teil der Inspektion ist, wird ein Kinderarzt zugewiesen. Wenn es mehr als eine Einrichtung pro Gebiet gibt, z. B. zwei Apheresekliniken, wird ein zusätzlicher Inspektor in das Inspektionsteam aufgenommen.

Der Antragsteller wird gebeten, die Liste der JACIE-Inspektoren einzusehen, die auf der EBMT-Website zu finden ist, und das JACIE-Büro zu informieren, wenn es irgendwelche Inspektoren gibt, die er aufgrund eines Interessenkonflikts lieber *nicht* bei der Inspektion dabeihaben würde. Der Antragsteller wird aufgefordert, die Liste der JACIE-Inspektoren auf der EBMT-Website ein-

zusehen und dem JACIE-Büro mitzuteilen, ob es Inspektoren gibt, die er aufgrund eines Interessenkonflikts lieber nicht an seiner Inspektion teilnehmen lassen würde. Obwohl das Ziel darin besteht, die Inspektion in der Sprache des Zentrums durchzuführen, arbeiten die Inspektoren international. Daher ist es nicht ungewöhnlich, dass ein Teil der Inspektion in englischer Sprache durchgeführt wird. Wenn die Inspektion in englischer Sprache durchgeführt wird, werden die JACIE-Koordinatoren mit dem Zentrum zusammenarbeiten, um die Unterstützung für das Inspektionsteam zu organisieren und dem Zentrum einen Rabatt für die Übersetzung einiger Dokumente anzubieten.

1.3.4 Die Inspektion

Die Inspektion findet über einen Zeitraum von 1–2 Tagen statt und ist eine gründliche Untersuchung aller Aspekte des Programms. Der Inspektor wird die zuvor vom Antragsteller ausgefüllte Inspektionscheckliste verwenden, um die Einhaltung der Standards durch das Zentrum zu bewerten.

Die Inspektion besteht in der Regel aus folgenden Teilen:

- Einführungsbesprechung des Programmleiters und des Inspektionsteams mit allen Programm-Mitarbeitern.
- Rundgang durch die Einrichtungen und Beobachtung von Verfahren (oder simulierten Verfahren).
- Überprüfung der Dokumentation.
- Gespräche mit den Mitarbeitern.
- Abschlussbesprechung mit dem Programmleiter.
- Abschlussbesprechung mit dem Transplantationsteam zur Zusammenfassung der Inspektionsergebnisse.

1.3.5 Der Inspektionsbericht

Nach der Inspektion reichen die Inspektoren ihren ausgefüllten schriftlichen Bericht und die Inspektionscheckliste beim JACIE-Büro ein. Der Inspektionsbericht ist ein grundlegender Bestandteil des Akkreditierungsverfahrens. Der Bericht wird von den JACIE-Koordinatoren erstellt und dem JACIE-Akkreditierungsausschuss vorgelegt.

Der Akkreditierungsausschuss ist eine Gruppe von Experten aus allen Bereichen der Stammzellentransplantation (klinisches, Entnahme-, Verarbeitungs- und Qualitätsmanagement), die jeden

einzelnen Bericht besprechen und alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen festlegen, um die Akkreditierung zu erreichen. Denken Sie daran, dass die Aufgabe der Inspektoren zwar darin besteht, Bereiche der Nichteinhaltung zu *identifizieren*, es aber der JACIE-Akkreditierungsausschuss ist, der bestimmt, welche Korrekturmaßnahmen gegebenenfalls durchgeführt werden müssen.

1.3.6 Korrekturen und Erteilung der Akkreditierung

Bei einem hohen Prozentsatz aller Inspektionen werden zumindest einige Mängel festgestellt, wobei der Grad der festgestellten Mängel unterschiedlich schwerwiegend ist. In den meisten Fällen können die Korrekturnachweise elektronisch eingereicht werden. Wenn die Mängel jedoch ein Risiko für Patienten, Spender oder Personal darstellen, ist eine gezielte erneute Inspektion erforderlich, bevor die Akkreditierung erteilt werden kann.

Den Zentren wird eine Frist von bis zu 9 Monaten eingeräumt, um die Korrekturen umzusetzen und dem JACIE-Büro einen Nachweis darüber vorzulegen. Das gleiche Team von Inspektoren überprüft und bewertet die Angemessenheit der vom Zentrum bereitgestellten Korrekturen. Sobald die Inspektoren überzeugt sind, dass alle Punkte mit Genehmigung des JACIE-Akkreditierungsausschusses beigelegt wurden, wird dem Antragsteller die Akkreditierung für einen Zeitraum von 4 Jahren gewährt, vorbehaltlich einer dokumentenbasierten Zwischenprüfung am Ende des zweiten Jahres.

1.3.7 Nach der JACIE-Akkreditierung

Die Inspektion ist der sichtbarste Teil des JACIE-Akkreditierungsverfahrens. Der schwierigste Teil, nachdem die Akkreditierung erteilt wurde, ist die Aufrechterhaltung der Akkreditierung. Im zweiten Jahr der Akkreditierung ist die Zwischenprüfung fällig, und wenn das System nicht gepflegt wurde, wird die harte Arbeit, die in die Akkreditierung investiert wurde, hinfällig und die Zentren riskieren, bei der Beantragung der Reakkreditierung wieder an den Anfang des Verfahrens zurückkehren zu müssen.

Der JACIE-Ausschuss warnt davor, Standards nicht einzuhalten oder das QMS zwischen den Inspektionen nicht zu pflegen. Zentren, die ihr QMS aufgrund mangelnden Engagements nicht

pflegen oder die zulassen, dass sich ihr System verschlechtert, könnten bei der nächsten Inspektion feststellen, dass Standards, die bei der ersten Inspektion eingehalten wurden, jetzt nur teilweise eingehalten oder gar nicht eingehalten werden. So können die Inspektoren beispielsweise Versäumnisse bei der Überprüfung der Dokumentation, der Durchführung von Audits und der Aufrechterhaltung von Kompetenzen feststellen, weil während des Akkreditierungszyklus keine Nachweise vorliegen.

Das oben beschriebene Akkreditierungsverfahren entspricht der JACIE-Akkreditierung, die auf einer Inspektion vor Ort basiert. JACIE bietet auch eine Akkreditierung auf der Grundlage einer Ferninspektion an, indem das derzeitige Format der Vor-Ort-Inspektion angepasst wird. Das Format der Ferninspektionen ist so konzipiert, dass es das Akkreditierungsverfahren vor Ort durch Videokonferenzen so weit wie möglich nachahmt und durch Live-Streaming der Einrichtungen und/oder vorab aufgezeichnete Videoführung unterstützt wird.

Weitere Informationen zum JACIE-Akkreditierungsverfahren finden Sie im Dokument „Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide“, abrufbar auf der EBMT-Website (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-03/The-JACIE-Guide.pdf>).

1.4 JACIE-Standards, die die Pflege betreffen: Klinisch und Entnahme

Die JACIE-Standards sind in Abschnitte unterteilt: klinisch und Spender (B), Knochenmarkentnahme (CM), Aphereseprodukte (C) und Labor (D). Viele dieser Standards gelten gegebenenfalls für alle Einrichtungen (Tabelle 1.1), wobei die Qualitätsmanagementstandards in allen Abschnitten zu finden sind.

Es ist nicht möglich, innerhalb dieses Kapitels alle Maßnahmen und Nachweise zu beschreiben, die erforderlich sind, um eine vollständige Einhaltung aller zuletzt veröffentlichten FACT-JACIE-Standards zu belegen. Die Tabellen 1.2, 1.3 und 1.4 enthalten Beispiele für angemessene Standards, Compliance und Kommentare, die Auswirkungen auf die Pflegefachpersonen haben.

Es ist wichtig, dass das Pflegeteam die Verantwortung für die relevanten Standards übernimmt

Tabelle 1.1 FACT-JACIE Akkreditierungsstandards für hämatopoetische Zelltherapie (8. Auflage) QUALITÄTSMANAGEMENT

STANDARDS FÜR KLINISCHE PROGRAMME	STANDARDS FÜR KNOCHENMARK-EINRICHTUNGEN	STANDARDS FÜR ENTNAHMEEINRICHTUNGEN	STANDARDS FÜR VERARBEITUNGSEINRICHTUNGEN
TEIL B	TEIL CM	TEIL C	TEIL D
B1 Allgemeines	CM1 Allgemeines	C1 Allgemeines	D1 Allgemeines
B2 Klinische Einheit	CM2 Klinische Einheit	C2 Aphereseeinrichtung	D2 Verarbeitungseinrichtung
B3 Personal	CM3 Personal	C3 Personal	D3 Personal
B4 Qualitätsmanagement	B4 Qualitätsmanagement	C4 Qualitätsmanagement	D4 Qualitätsmanagement
B5 Richtlinien und Standardarbeitsanweisungen	CM5 Richtlinien und Standardarbeitsanweisungen	C5 Richtlinien und Standardarbeitsanweisungen	D5 Richtlinien und Standardarbeitsanweisungen
B6 Auswahl, Bewertung und Management von allogenen und autologen Spendern	CM6 Auswahl, Bewertung und Management von allogenen und autologen Spendern	C6 Auswahl, Bewertung und Management von allogenen und autologen Spendern	D6 Ausrüstung, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien
B7 Empfängerpflege	CM7 Codierung und Kennzeichnung von Zelltherapieprodukten	C7 Codierung und Kennzeichnung von Zelltherapieprodukten	D7 Codierung und Kennzeichnung von Zelltherapieprodukten
B8 Klinische Forschung	CM8 Prozesskontrolle	C8 Prozesskontrollen	D8 Prozesskontrollen
B9 Datenmanagement	CM9 Lagerung	C9 Lagerung von Zelltherapieprodukten	D9 Lagerung von Zelltherapieprodukten
B10 Aufzeichnungen	CM10 Transport und Versand von Zelltherapieprodukten	C10 Transport und Versand von Zelltherapieprodukten	D10 Transport und Versand von Zelltherapieprodukten
	CM11 Aufzeichnungen	C11 Aufzeichnungen	D11 Entgegennahme von Zelltherapieprodukten
	CM12 Direktverteilung an das klinische Programm	C12 Direktverteilung an das klinische Programm	D12 Entsorgung
			D13 Aufzeichnungen

Tabelle 1.2 Beispiele von „nicht konformen“ klinischen Standards (FACT-JACIE Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Standards: (in früheren Ausgaben der JACIE-Standards))

B.3.7 C3	EINSTELLUNG VON PFLEGEFACHPERSONEN	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	KOMMENTAR
	Standard		6. Ausgabe JACIE-Standards	7. Auflage der Standards
C3.4.1	Die Anzahl der geschulten Mitarbeiter für die Entnahme muss der Anzahl der durchgeführten Verfahren angemessen sein und mindestens eine geschulte Person sowie eine geschulte Ersatzperson umfassen, um eine ausreichende Abdeckung zu gewährleisten.	Teilweise konform	Kein Notfallplan, um die Dienstleistung fortzusetzen zu können, falls ein Mitglied eines kleinen Teams für längere Zeit ausfällt.	Ist weiterhin ein Problem in 27 % (3 von 11) der Berichte von Erstanträgen im Bereich Entnahme
B.3.7.1	Das klinische Programm umfasst Pflegefachpersonen, die in der Behandlung von Patienten, die eine Zelltherapie erhalten, formal geschult und erfahren sind.	Teilweise konform	Kein Nachweis einer formalen Schulung im Transplantationsumfeld.	In allen 8 Erstakkreditierungs- und 34 klinischen Reakkreditierungsberichten behoben.
B.3.7.2	Klinische Programme, die pädiatrische Patienten behandeln, müssen über Pflegefachpersonen verfügen, die in der Behandlung von pädiatrischen Patienten, die eine Zelltherapie erhalten, formal geschult und erfahren sind.	Teilweise konform	Pflegefachpersonen sind pädiatrisch qualifiziert, haben aber keinen Nachweis über eine formale Ausbildung im Bereich der Transplantation.	In allen 8 Erstakkreditierungs- und 34 klinischen Reakkreditierungsberichten behoben.

(Fortsetzung)

Tabelle 1.2 (Fortsetzung)

B.3.7 C3	EINSTELLUNG VON PFLEGEFACHPERSONEN	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	KOMMENTAR
B.3.7.3	<i>Die Pflegefachpersonen müssen eine spezielle Schulung erhalten haben und die Kompetenz in den transplantationsbezogenen Fähigkeiten, die sie routinemäßig praktizieren, aufrechterhalten, einschließlich:</i>			
B.3.7.3.3	Verabreichung von Blutprodukten, Wachstumsfaktoren, Zelltherapieprodukten und anderen unterstützenden Therapien.	Teilweise konform	Die Krankenhausrichtlinien beinhalten nicht die Verabreichung von Zellprodukten; daher ist eine Richtlinie für die Verabreichung von Zellprodukten erforderlich. Diese Richtlinie kann dann für Schulungen und Kompetenztests verwendet werden	In allen 8 Erstak-kreditierungs- und 34 klinischen Reak-kreditierungsberichten behoben.
B.3.7.3.6	Palliativmedizin und Sterbebegleitung.	Nicht konform	Keine Schulung	In allen 8 Erstak-kreditierungs- und 34 klinischen Reak-kreditierungsberichten behoben.
B.3.7.4	Es müssen schriftliche Richtlinien für alle relevanten Pflegeverfahren vorliegen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:			
B.3.7.4.1	Versorgung von immungeschwächten Patienten.	Teilweise konform	Die verwendeten Krankenhausrichtlinien umfassen nicht den schwer beeinträchtigten Transplantationspatienten, daher ist eine Richtlinie oder SOP erforderlich	In allen 8 Erstak-kreditierungs- und 34 klinischen Reak-kreditierungsberichten behoben.
B.3.7.4.3	Verabreichung von Zelltherapieprodukten.	Teilweise konform	Die Richtlinie/SOP umfasst keine Verabreichung von Spenderlymphozyten	Bei 15 % (5 von 34 Reakkreditierungsberichten) gab es entweder keine formale Schulung für die Verabreichung von Transplantaten (einschließlich DMSO-haltiger Produkte oder Immuneffektorzellen ODER keine spezielle Dokumentation für den Infusionsprozess)
B.3.7.6	Das Verhältnis zwischen der Anzahl an Pflegefachpersonen und Patienten muss dem Schweregrad des klinischen Zustands der Patienten angemessen sein.	Teilweise konform	In den Gesprächen mit dem Pflegefachpersonal wurde deutlich, dass es eine informelle Richtlinie gibt, die Anzahl der Pflegefachpersonen bei Bedarf zu erhöhen. Es sollte eine formelle Richtlinie erstellt werden.	In allen 8 Erstak-kreditierungs- und 34 klinischen Reak-kreditierungsberichten behoben.

Tabelle 1.3 Beispiele von „nicht konformen“ Qualitätsmanagementstandards für Klinik- und Aphereseeinrichtungen (FACT-JACIE Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Standards [in früheren Ausgaben der JACIE-Standards])

B.4	QUALITÄTSMANAGEMENT	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	
	Standard		6. Ausgabe JACIE-Standards	7. Ausgabe JACIE-Standards
B.4.4	Der Qualitätsmanagementplan enthält Richtlinien und Standardarbeitsanweisungen, die sich mit den Personalanforderungen für jede Schlüsselposition im klinischen Programm befassen, oder fasst diese zusammen und verweist darauf. Die Personalanforderungen müssen mindestens Folgendes umfassen:			
B.4.4.1 C.4.4.1	Eine aktuelle Stellenbeschreibung für alle Mitarbeiter.	Teilweise konform	Stellenbeschreibung nicht für alle Pflegegrade/Rollen verfügbar	Mangelnde Nachweise sind in 9 % der Reakkreditierungsberichte (3 von 34 Berichten) weiterhin ein Problem. Kein Problem in den 6 Erstberichten.
B.4.4.2 C.4.4.2	Ein System zur Dokumentation von Folgendem für alle Mitarbeiter:			
B.4.4.2.2 C.4.4.2.2	Einarbeitung neuer Mitarbeiter.	Teilweise konform	Ein Einarbeitungsprogramm ist vorhanden, aber es gibt keinen Nachweis dafür, dass Pflegefachperson Smyth (arbeitet erst seit 3 Monaten auf der Station) am Einarbeitungsprogramm teilgenommen hat.	Mangelnde Nachweise sind weiterhin ein Problem in 6 % der Reakkreditierungsberichte (2 von 34 Berichten), kein Problem in den 6 Erstberichten.
B.4.4.2.3 C.4.4.2.3	Erstschulung und erneute Schulung, falls für alle durchgeführten Verfahren angemessen.	Teilweise konform	Kein Nachweis einer erneuten Schulung für Pflegefachperson X, die nach einer langfristigen Abwesenheit zurückgekehrt ist.	In den Reakkreditierungs- oder Erstberichten noch nicht vollständig behoben. (Bei 1 von 34 Reakkreditierungsberichten und 1 von 6 Erstberichten fehlten die Nachweise.)
B.4.4.2.5 C.4.4.2.5	Kompetenzauffrischung mindestens einmal jährlich.	Teilweise konform	Nicht alle Pflegefachpersonen haben Nachweise dafür, dass jährlich Kompetenzauffrischungen durchgeführt wurden.	Bei 23 % der Reakkreditierungsberichte (8 von 34 Berichten) ist der fehlende Nachweis weiterhin ein Problem. Kein Problem in den 6 Erstberichten.
B.4.4.2.6 C.4.4.2.6	Fortbildung.	Teilweise konform	Schulungsprogramm vorhanden, aber keine Teilnehmerliste für die einzelnen Fortbildungsaktivitäten.	Nicht vollständig behoben. Der Mangel an Nachweisen besteht weiterhin in 6 % der Reakkreditierungsberichte (2 von 34 Berichten) und in 2 % der Erstberichte (1 von 6 Berichten).
B.4.8.3	Audits müssen mindestens Folgendes umfassen:			
B.4.8.3.3	Jährliche Prüfung der Verifizierung der Chemotherapie-Medikamente und der Dosis anhand des Verschreibungssystems und des Prüfplans.	Nicht konform	Nicht durchgeführt	Fehlende Nachweise oder es wird sich nicht an den Standard gehalten, ist weiterhin ein Problem in 47 % der Reakkreditierungsberichte (16 von 34 Berichten) und ein Problem in 50 % der Erstberichte (3 von 6 Berichten).

(Fortsetzung)

Tabelle 1.3 (Fortsetzung)

B.4	QUALITÄTSMANAGEMENT	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	
B.4.11	Der Qualitätsmanagementplan muss Richtlinien und Verfahren für die Verfolgung und Rückverfolgung von Zelltherapieprodukten enthalten oder zusammenfassen und darauf verweisen, die eine Verfolgung vom Spender zum Empfänger oder zur endgültigen Entsorgung und eine Rückverfolgung vom Empfänger oder der endgültigen Entsorgung zum Spender ermöglichen.	Teilweise konform	Richtlinien und SOP sind im QMP enthalten. Mitarbeiter füllen die Nachverfolgungsformulare nicht aus.	
C.4.11				

Tabelle 1.4 Beispiele von „nicht konformen“ Richtlinien- und Verfahrensstandards für klinische und Aphereseeinrichtungen (FACT-JACIE Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Standards: (in früheren Ausgaben der Standards))

B.5. C5	RICHTLINIEN UND VERFAHREN	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	
			6. Ausgabe JACIE-Standards	7. Ausgabe JACIE-Standards
B.5.1 C.5.1	Das klinische Programm erstellt und pflegt Richtlinien und/oder Verfahren, die neben den in B4 geforderten auch kritische Aspekte des Betriebs und Managements behandeln. Diese Dokumente müssen alle von diesen Standards geforderten Elemente enthalten und mindestens Folgendes behandeln:			
C5.1.6	Verbreichung von Blutprodukten	Nicht konform	Kein Problem	17 % (5 von 29) der Reakkreditierungsberichte und 54 % (6 von 11) der Erstberichte wurden für nicht konform befunden, z. B. weil die Richtlinien in der Entnahmeeinrichtung nicht verfügbar sind ODER weil die Richtlinien/SOPs zwar den JACIE-Standards entsprechen, aber kein Hinweis auf akzeptable Endpunkte und/oder die Bandbreite der erwarteten Ergebnisse im Verfahren enthalten ist.
B.5.1.8	Verbreichung von HPZ und anderen zellulären Therapieprodukten, einschließlich Produkten mit Ausnahmefreigabe	Teilweise konform	Nabelschnurblut wurde nicht in die Richtlinie aufgenommen.	Sowohl bei Erst- als auch für Reakkreditierungsberichten behoben.
C6.1.7 C5.1.8	Kennzeichnung (einschließlich zugehöriger Formulare und Proben)	Teilweise konform	Das Kennzeichnungsverfahren sollte mehr Einzelheiten zu den Rollen des Arztes und der Pflegefachperson enthalten, die an der Kennzeichnung beteiligt sind.	In 54 % der Erstberichte (6 von 11 Berichten) weiterhin ein Problem. Die Verarbeitungseinrichtung ist häufig für die Kennzeichnung verantwortlich. (1) Die SOP ist in der Entnahmeeinrichtung nicht verfügbar. (2) Die ISBT 128-Standardterminologien für Produktcode oder Eurocode werden nicht verwendet.
C. 5.1.14	Betrieb, Wartung und Überwachung von Ausrüstung, einschließlich Korrekturmaßnahmen im Falle eines Fehlers.	Teilweise konform	Kein Nachweis von Wartungsberichten.	Im Reakkreditierungsbericht behoben. In 27 % (3 von 11) der Erstberichte waren kein Nachweis oder keine Korrekturmaßnahme im Falle eines Geräteausfalls dokumentiert.

Tabelle 1.4 (Fortsetzung)

B.5. C5	RICHTLINIEN UND VERFAHREN	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	
C5.5.5	Die Schulung der Mitarbeiter und ggf. die Kompetenz müssen dokumentiert werden, bevor eine neue oder überarbeitete Standardarbeitsanweisung angewendet wird.	Nicht konform	Fehlender Nachweis	7 % (2 von 29) der Reakkreditierungsberichte und 27 % (3 von 11) der Erstberichte enthielten keine dokumentierten Nachweise für diesen Standard.
B7	Pflege des Empfängers			
B.7.4.4	Vor der Verabreichung des präparativen Medikaments müssen eine (1) qualifizierte Person, die ein validiertes Verfahren anwendet, oder zwei (2) qualifizierte Personen das Medikament und die Dosis im Beutel oder in der Tablette anhand der Verschreibung und des Prüfplans sowie die Identität des Patienten, der die Therapie erhält, überprüfen und schriftlich festhalten.	Nicht konform	Kein Nachweis, dass zwei Personen das Arzneimittel verifizieren.	In Erstberichten behoben, aber bleibt ein kleines Problem in 3 % (2 von 34) der Reakkreditierungsberichte
B.7.6	Es muss eine Richtlinie zur sicheren Verabreichung von Zelltherapieprodukten geben.	Teilweise konform	Nabelschnurblut wurde nicht in die Richtlinie aufgenommen.	15 % (5 von 34) der Reakkreditierungsberichte entsprachen nicht den Anforderungen , da die Richtlinie in der ambulanten Einrichtung nicht verfügbar oder die Richtlinie nicht detailliert genug ist.
B.7.6.4	Zwei (2) qualifizierte Personen müssen vor der Verabreichung des Zelltherapieprodukts die Identität des Empfängers und des Produkts und die Verordnung zur Verabreichung überprüfen.	Nicht konform	Kein Nachweis, dass zwei Personen das Arzneimittel verifizieren.	Bei 33 % (2 von 6) der Erstberichte weiterhin ein Problem.
B.7.6.6	In der Krankenakte des Empfängers müssen die eindeutige Kennzeichnung des verabreichten Zelltherapieprodukts, der Zeitpunkt des Beginns und des Abschlusses der Verabreichung sowie alle unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Verabreichung schriftlich festgehalten werden.	Teilweise konform	Kein Nachweis der Beginn- und Abschlusszeiten des infundierten Produkts in der Krankenakte des Empfängers dokumentiert.	Kein Problem in Erstberichten. In den Reakkreditierungsberichten bleibt ein geringfügiges Problem mit Nichtkonformität bei 6 % (2 von 34) der Berichte bestehen.

Tabelle 1.5 Beispiele von „nicht konformen“ Verfahrenskontrollstandards für Aphereseanlagen (FACT-JACIE Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Standards: (in Vorausgaben der Standards))

C.08	VERFAHRENSKONTROLLEN	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	
			6. Ausgabe JACIE-Standards	7. Ausgabe JACIE-Standards
C8.1	Die Entnahme von Zelltherapieprodukten muss gemäß den schriftlichen Standardarbeitsanweisungen erfolgen.	Nicht konform	Keine Probleme	In 10 % (3 von 29) der Reakkreditierungsberichte wurde festgestellt, dass nicht alle in der Standardarbeitsanweisung genannten Verfahren durchgeführt wurden, z. B. die Überprüfung der Kalibrierung nach jeweils 5 Verfahren. 27 % (3 von 11) der Erstberichte enthielten keinen Nachweis, dass dieser Standard eingehalten wurde.

(Fortsetzung)

Tabelle 1.5 (Fortsetzung)

C.08	VERFAHRENSKONTROLLEN	KONFORMITÄT	KOMMENTAR	
C8.2.2	Jeder Vorrat und jedes Reagenz, das zur Entnahme von Zelltherapieprodukten verwendet wird, ist bei Erhalt und vor der Verwendung visuell auf Schäden oder Anzeichen von Kontamination zu untersuchen.	Teilweise konform	Kein Problem	Fehlende Nachweise, dass visuelle Kontrollen durchgeführt wurden, wurden bei 14 % (4 von 29) der Reakkreditierungsberichte und bei 18 % (2 von 11) der Erstberichte festgestellt.
C.8.10.1	Die korrekte Platzierung des zentralen Venenkatheters muss von der Apherese-Sammelstelle überprüft werden, bevor die Entnahme eingeleitet wird.	Teilweise konform	Kein Nachweis, dass dieser Standard eingehalten wird.	10 % (3 von 29) der Reakkreditierungsberichte konnten nicht nachweisen, dass dieser Standard eingehalten wurde.
C.8.11	Die Verabreichung von Mobilisierungswirkstoffen muss unter der Aufsicht einer zugelassenen medizinischen Fachkraft erfolgen, die in der Verabreichung und Behandlung von Komplikationen bei Personen, die diese Wirkstoffe erhalten, erfahren ist.	Teilweise konform	Die Zuständigkeiten für die Verabreichung von Wachstumsfaktoren sollten in den entsprechenden Richtlinien klar definiert werden, insbesondere für die Spender, bei denen eine gemeinsame Betreuung stattfindet.	Scheint sowohl in Reakkreditierungs- als auch in Erstberichten behoben worden zu sein. Obwohl in einem Erstbericht festgehalten wurde, dass die Ergebnisse eines allogenen Spenders nicht überprüft wurden.
C.8.12.1	Methoden zur Entnahme müssen einen Prozess zur Kontrolle und Überwachung der Entnahme von Zelltherapieprodukten umfassen, um zu bestätigen, dass die Produkte die vorab festgelegten Freigabespezifikationen erfüllen.	Teilweise konform	Die Kriterien für die HPZ-A-Entnahme sollten zusammen mit den erwarteten Ergebnissen hinsichtlich der HPZ-Produkteigenschaften definiert werden.	Dies ist nach wie vor ein Problem in einer Minderheit der Berichte. 18 % (2 von 11) der Erstberichte und 7 % (2 von 29) der Reakkreditierungsberichte gaben an, dass die Kriterien für die Freigabe nicht klar in einer Standardarbeitsanweisung definiert sind oder dass es keine Hinweise auf vorher festgelegte Kriterien für die Freigabe von der Entnahmeeinrichtung an die Verarbeitungseinrichtung gibt.

und daran arbeitet, die vollständige Compliance zu erreichen, und die anderen Standards, die Auswirkungen auf Pflegefachpersonen oder die Pflege haben, kennt (Tabelle 1.5).

1.4.1 Personalbesetzung und Pflege (Tabelle 1.2)

Das leitende Personal sollte sich bewusst sein, dass der Verlauf des Patienten während des Transplantationsprozesses unvorhersehbar sein kann. Es gibt Episoden mit intensiverem Pflegebedarf für Patienten, wenn bei der für die HSZT erforderlichen Behandlung Komplikationen auftreten. Für solche Episoden sollte das Pflegemanagement einen festgelegten Notfallplan haben, um diesen Patienten eine angemessene Pflege zu bieten. Mögliche Optionen:

- Dem Pflegepersonal innerhalb des Teams wird erlaubt, zusätzliche Schichten zu arbeiten.
- Die Einstellung von zusätzlichem Pflegepersonal mit einschlägiger Erfahrung aus dem Krankenhauspool mit Pflegefachpersonen oder von Pflegeagturen.
- Verlegung des Patienten in eine Einrichtung, die Patienten mithoher Pflegebedürftigkeit versorgen können oder in Abteilungen mit Intensivpflegekapazitäten.

Unabhängig vom Notfallplan sollten Nachweise vorhanden sein, wie z. B. eine schriftliche Richtlinie für die Personalbesetzung. Diese Richtlinie sollte den Maßnahmenplan beschreiben, der für kleine Teams, Apherese-, Qualitätsmanagement- und Datenerfassungsteams bei planmäßigem oder außerplanmäßigem langfristigen Personalausfall zu ergreifen ist, sodass die

Betreuung des Patienten oder Spenders fortgesetzt werden kann, ohne die Pflege oder medizinische Versorgung zu beeinträchtigen.

Es sollte nicht nur ausreichend Pflegepersonal vorhanden sein, sondern die Pflegefachpersonen sollten auch qualifiziert, geschult und kompetent für ihren Aufgabenbereich sein.

JACIE kann eine Herausforderung und eine Chance für Pflegefachpersonen sein:

- Bei der Überprüfung bestehender Verfahren.
 - Vor allem bei den Verfahren, die immer wieder auf die gleiche Weise durchgeführt wurden, obwohl sie ineffizient sind.
- Bei der Umsetzung von Maßnahmen für das klinische Risikomanagement.
 - Mehr Aufmerksamkeit für die langfristige Planung der Weiterbildung des Personals, Verfahren und Instrumente zur Überwachung, Überprüfung und Aufrechterhaltung der Kompetenz.
- Bei der Entwicklung und Implementierung von internen Audits und Qualitätsindikatoren.

Darüber hinaus ist JACIE eine Gelegenheit zur Anerkennung von Pflegefachpersonen innerhalb der Organisation, in der sie arbeiten, in Bezug auf den Beitrag zu den insgesamt erzielten Ergebnissen. Darüber hinaus bietet JACIE den Krankenschwestern und Krankenpflegern die Möglichkeit, innerhalb der Organisation, in der sie arbeiten, für ihren Beitrag zu den erzielten Gesamtergebnissen anerkannt zu werden.

1.4.2 Schulung und Kompetenzen (Tabellen 1.2 und 1.3)

Alle Krankenhäuser sollten über ein eigenes Schulungsprogramm, eine jährliche Überprüfung/Bewertung und Kompetenzen verfügen. Die bereits bestehende Struktur zur Erfassung der einzelnen Mitarbeiterschulungen kann auch zur Erfassung der Anforderungen der JACIE Standards verwendet werden. Ein neues System für Schulungsunterlagen für JACIE ist nicht erforderlich, wenn Folgendes unternommen wird:

- Grundausbildung.
 - Ein Weg, der zum Erwerb von Fähigkeiten führt, um zu einer neuen oder verbesserten „Leistung“ zu gelangen.
- Ausbildung:
 - Die Reihe von Aktivitäten, einschließlich Ba-

sissschulungen, die darauf abzielen, das Personal in Bezug auf die technischen, speziellen, geschäftsführenden und kulturellen Aspekte seiner Rolle zu entwickeln und zu bereichern. Die Aktivitäten, einschließlich der Grundausbildung, zielten darauf ab, das Personal in Bezug auf die technischen, fachlichen, verwaltungstechnischen und kulturellen Aspekte seiner Rolle zu entwickeln und zu bereichern

- Kompetenz:
 - Die nachgewiesene Fähigkeit, Wissen und Fertigkeiten anzuwenden.
- Kompetenzpflege:
 - Die Mindesttätigkeit, die von jedem Mitarbeiter ausgeführt werden muss, um die in der jeweiligen Stellenbeschreibung definierten Kompetenzen beizubehalten.
- Kompetenzmatrix:
 - Die durchgeführten Aktivitäten müssen aufgezeichnet werden, um eine jährliche Bewertung (quantitativ und qualitativ) für die aner kennungsfähigen Aktivitäten durchführen zu können.

Es ist wichtig, dass Schulungs- und Kompetenzprogramme strukturiert und fortlaufend sind, mit dokumentierten Nachweisen von Schulungsthemen und -daten. Am wichtigsten ist, dass eine Anwesenheitsliste für die Schulungs- und Kompetenzseminare geführt wird. Während sich die Erstausbildung unter Aufsicht leichter schriftlich nachweisen lässt, ist die jährliche Aufrechterhaltung der Kompetenz möglicherweise schwierig zu belegen (Tabelle 1.3). Die fortlaufende Schulung für das klinische Personal sollte Folgendes beinhalten:

- Ihre Erfahrung
- Individuelle Kompetenzen und Fähigkeiten
- Einarbeitung für neue Mitarbeiter
- Praxisanleitung

Die Schulungen müssen flexibel sein, um den Anforderungen des Personals gerecht zu werden, und sollten rechtzeitig durchgeführt werden, um eine jährliche Aktualisierung zu gewährleisten.

Wenn Mitarbeiter aufgrund von Personalproblemen, Urlaub oder Krankheit nicht an einer bestimmten Schulung teilnehmen können, kann ein Selbstlernsystem, z. B. ein elektronisches System, das die Präsentation und das Selbstbewertungstool enthält, eine Option sein.

Für die Zentren, die sich auf eine kombinierte JACIE-Akkreditierung für Erwachsene und Kin-

der bewerben, ist es wichtig, dass die Schulungssitzungen für jedes Thema relevante altersspezifische Themen enthalten, insbesondere wenn die beiden Altersgruppenpopulationen in derselben Stationsumgebung versorgt werden. Wenn erwachsene und pädiatrische Patienten auf getrennten Stationen betreut werden, können die Schulungen für bestimmte Themen getrennt stattfinden. Es ist jedoch auch wichtig, die Schulungen gegebenenfalls gemeinsam durchzuführen, um zu zeigen, dass beide Patientengruppen Bestandteil einer kombinierten Transplantationseinrichtung sind.

Die Akkreditierung nach den internationalen Standards von FACT-JACIE setzt voraus, dass das klinische Programm über Personal verfügt, das formell geschult, erfahren und kompetent in der Behandlung von Patienten ist, die eine Zelltherapie erhalten. Kernkompetenzen werden innerhalb der Standards festgelegt und der Nachweis der Schulung in diesen Kompetenzen muss dokumentiert werden. Dies kann durch den Nachweis von betriebsinternen Schulungen, Teilnahme an Konferenzen usw. erreicht werden.

Im September 2016 startete das EBMT (NG) in Zusammenarbeit mit JACIE und dem EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) den ersten aufgezeichneten Videokurs, der sich an Ärzte, Pflegefachpersonen und Techniker richtet, die in JACIE-akkreditierten Zentren arbeiten. Der Kurs konzentrierte sich auf die Pflege von Kompetenzen. Dieser erste Schulungskurs ist zwar nicht mehr verfügbar, aber die EBMT (NG) hat eine beträchtliche Menge zusätzlicher Informationen erstellt und gesammelt, die für Patienten und Ärzte nützlich sind. Diese Leitfäden, Videos, Präsentationen, E-Learning-Programme und Online-Material zur Unterstützung von Schulung und Kompetenzpflege finden Sie im EBMT (NG)-Dokumentenzentrum (www.ebmt/nursing/nurses-group-education).

1.4.3 Nutzen des Qualitätsmanagements (Tabelle 1.3)

Das Hauptziel des JACIE-Verfahrens ist die Implementierung eines QMS in die klinische Praxis. Trotz der Schwierigkeiten, die möglicherweise auftreten, kann der Prozess für die Integration von Mitarbeitern aus allen Disziplinen und die professionelle Zusammenarbeit nützlich sein. Die Ausbildung der Mitarbeiter spielt eine Schlüs-

selrolle bei der Implementierung des Gesamtsystems und insbesondere des Qualitätsmanagementsystems (Piras et al. 2015). Die Mehrzahl der Qualitätsstandards zielt darauf ab, den Nachweis zu erbringen, dass systematische Prozesse vorhanden sind. Darüber hinaus beziehen sich mehrere der Standards auf die Einrichtung von Systemen zur Erfassung der Grundqualifikation, der Ausbildung und der Kompetenzen sowie der Mindestqualifikationen der Ausbilder. Das Krankenhaussystem kann für diese Standards verwendet werden, und dieser Nachweis kann den Inspektoren gezeigt werden. Allerdings erfassen nicht alle Krankenhausaufzeichnungssysteme die von einem Mitarbeiter, der eine Schulungsrolle innehat, geforderte Schulungsqualifikation.

1.4.4 Audits (Tabelle 1.3)

Manche Pflegefachpersonen kennen sich in diesem Bereich möglicherweise nicht aus. Ein Ansatz besteht darin, Audits als eine Bewertung der von Ihnen geleisteten Pflege zu betrachten, die Nachweise zu überprüfen und Änderungen vorzunehmen, um die Erfahrung des Patienten oder Spenders und/oder die geleistete Pflege zu verbessern. Nach einem vorher festgelegten Zeitraum ist es notwendig, die vorgenommenen Änderungen erneut zu bewerten, um die daraus resultierenden Verbesserungen zu messen. Dies wird als „Schließen der Auditschleife“ bezeichnet. Ein Zeitplan für das Pflegeaudit funktioniert am besten, wenn die Pflegeteams die Auditthemen initiieren. Es ist wichtig, die von JACIE geforderten Audits einzubeziehen, z. B. (1) die Verifizierung des Chemotherapeutikums und der Dosis anhand der Anordnung und des Protokolls und (2) die Verifizierung der hämatopoetischen Stammzellinfusion.

Es ist wichtig, dass das Audit von Personal durchgeführt wird, das nicht direkt an der zu auditierenden Tätigkeit beteiligt ist, das über ausreichende Fachkenntnisse verfügt, um Probleme erkennen zu können, und auch ein kompetenter Auditor ist (López-Villar und Dolva 2021).

1.4.5 Meldung unerwünschter Ereignisse (Tabelle 1.3)

Damit unerwünschte/schwerwiegende Ereignisse vollständig gemeldet werden können, ist es wichtig, dass eine Kultur der „Vermeidung von

Schuldzuweisungen“ herrscht. Das Krankenhaus sollte über ein etabliertes Meldesystem verfügen, und es ist wichtig, dass die unerwünschten Ereignisse für die Transplantation und die Entnahme von Zellprodukten, einschließlich Apherese und Knochenmark, getrennt von unerwünschten/schwerwiegenden Ereignissen anderer Abteilungen codiert werden können. Dies ermöglicht eine Präzisierung und eine wahrheitsgetreue Aufzeichnung der Anzahl der für das Transplantationsprogramm erfassten Ereignisse. Jeder Vorfall wird überprüft und bei Bedarf werden Änderungen vorgenommen. Danach folgt eine Prüfung der vorgenommenen Änderungen, um ein Wiederauftreten zu minimieren. Pflegefachpersonen, die mit Patienten und Spendern zusammenarbeiten, spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Meldung unerwünschter Ereignisse.

Es ist wichtig, dass alle unerwünschten/schwerwiegenden Ereignisse in den Protokollen der Qualitätsbesprechungen, vierteljährlichen und jährlichen Berichten aufgezeichnet werden und, falls zutreffend, allen Abteilungen, die an der Durchführung des Transplantationsprogramms beteiligt sind (klinisch, Entnahme und Verarbeitung), mitgeteilt werden. Wenn beispielsweise ein Empfänger eine Reaktion auf eine Stammzellinfusion zeigt oder eine Abweichung von dem für die jeweilige Infusion von aufgetauten Zellen festgelegten Zeitpunkt vorliegt, sollten diese Ereignisse gemeldet und der Verarbeitungseinrichtung mitgeteilt werden.

Wenn unerwünschte/schwerwiegende Ereignisse abteilungsübergreifend weitergegeben wurden, fordert der Inspektor den Nachweis, dass die Ereignisse besprochen wurden, und wenn Änderungen an der Praxis vorgenommen wurden, dass dies aufgezeichnet wurde, die Richtlinien aktualisiert und der Vorfall überwacht wurde.

1.4.6 Nachverfolgung der entnommenen Produkte (Tabelle 1.3)

Um die sichere Entnahme, Lagerung (einschließlich temporärer Lagerung innerhalb der Entnahmeeinrichtungen) und den Vertrieb der entnommenen Produkte zu ermöglichen, ist es wichtig, dass jede Phase des Prozesses aufgezeichnet wird. Daher sollten Entnahme-, Labor-, Transport- und klinisches Personal an der Unterzeichnung eines Transportprotokolls beteiligt sein, um das Produkt zu akzeptieren, und in einigen Fällen an der Er-

fassung der Temperatur des Produkts. Es sollten Richtlinien vorhanden sein, die beinhalten, was zu tun ist, wenn eine Abweichung in der Praxis vorliegt, z. B. wenn die Temperatur des Produkts außerhalb des Temperaturbereichs liegt, der in der Transportrichtlinie vereinbart wurde. Es ist wichtig, dass Richtlinien und SOPs, die die Verantwortlichkeiten von mehr als einer Einrichtung umfassen, gemeinsam genutzt werden und dass die Mitarbeiter unmittelbaren Zugang haben.

Die Krankenakten des Spenders und des Empfängers müssen im Rahmen des Nachverfolgungssystems ausgefüllt werden, um die Entnahme oder Transfusion des entnommenen Produkts zu erfassen. Die Identifikation des Zellprodukts, Uhrzeit und Datum sollten ebenfalls in die medizinischen Aufzeichnungen aufgenommen werden.

1.4.7 Häufige Mängel, die in früheren Ausgaben der FACT-JACIE-Standards aufgetreten sind

Während der Jahrestagung der EBMT (2015) wurden die Ergebnisse einer Überprüfung der JACIE-Inspektionsberichte im Vergleich zur 5. Ausgabe der JACIE-Standards vorgestellt (JACIE-Qualitätsmanagement 2015). Ziel der Überprüfung war es, häufige Mängel innerhalb der Standards zu identifizieren. Von den Berichten, die auf der Grundlage der 5. Ausgabe der FACT-JACIE-Standards erstellt wurden, wurden 95 % (145/152) überprüft.

Standards, die sich auf das klinische Personal beziehen, wurden als die Gruppe von Standards mit der höchsten Anzahl von Mängeln bewertet. Dies war auf die fehlenden Nachweise zurückzuführen:

- Zu Ausbildung und Kompetenzen der Ärzte.
- In Bezug auf die Einwilligungserklärungen der Spender und Empfänger.
- Diagnose und Management der Graft-versus-Host-Reaktion, sowohl akut als auch chronisch.

Andere klinische Standards, die einen Mangel an Nachweisen aufzeigten, bezogen sich auf die Verabreichung der vorbereitenden Chemotherapie und die Verabreichung des transplantierten Produkts. Die Inspektoren konnten keinen Nachweis dafür finden, dass zwei Mitarbeiter die Identität des Empfängers mit der Dosis des zu infundierenden Materials verglichen hatten.

Es gab Probleme mit Qualitätsmanagementstandards für klinische, Entnahme- und Verar-

beitungsprozesse. Vereinbarungen mit Dritten/ Vereinbarungen auf Serviceebene gaben nicht die Verantwortlichkeiten jeder am Prozess beteiligten Einrichtung an, z. B. wer für den Transport des entnommenen Zellprodukts von der Entnahmeeinrichtung zur Verarbeitung oder den Transport von der Verarbeitung zur klinischen Einrichtung verantwortlich war. Für die klinischen Einrichtungen, die vor der Entnahme von Zellmaterial eine gemeinsame Versorgung für Spender bieten, ist es wichtig, dass Vereinbarungen mit Dritten/ Vereinbarungen auf Serviceebene auch die Verantwortlichkeiten für die Verabreichung von Mobilisierungsprodukten enthalten. Diese Verantwortlichkeiten sollten in der entsprechenden SOP beschrieben werden, und es ist wichtig, dass alle Parteien, die an der gemeinsamen Versorgung beteiligt sind, Zugang zu dieser SOP haben.

Die Kennzeichnung der entnommenen Produkte war ein häufiges Problem, da entweder die Standards der International Society of Blood Transfusion (ISBT128) für die Kennzeichnung nicht eingehalten wurden oder das Personal nicht alle Datenfelder auf dem Etikett ausfüllte. Oft fehlten das Volumen und der Name des verwendeten Citrats sowie die Beginn- und Abschlusszeit der Entnahme.

Zum Zeitpunkt der Überarbeitung dieses Kapitels wird die FACT-JACIE-Akkreditierung auf der Grundlage der 7. und 8. Ausgabe der FACT-JACIE-Standards erteilt. Die häufigen Mängel wurden zwar nicht anhand dieser Ausgaben überprüft. Wir hoffen dennoch, dass die im obigen Abschnitt beschriebenen häufigen Mängel denjenigen, die sich zum ersten Mal um eine JACIE-Akkreditierung bewerben, als Leitfaden dienen.

1.5 JACIE: Auswirkungen auf die Krankenpflege – Aus Sicht der Pflegefachperson

Untersuchungen zeigen, dass sich die Ergebnisse für Patienten und die Versorgung der Spender verbessern (Anthias et al. 2016; Gratwohl et al. 2011), wenn die Behandlung in einem JACIE-akkreditierten Zentrum erfolgt. Daher konnte davon ausgegangen werden, dass sich das JACIE-Akkreditierungsverfahren auf die Pflegepraxis ausgewirkt hatte. Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt (unter Verwendung der PubMed- und Google-Suchmaschine mit den folgenden Parametern: Qualitätsmanage-

ment, Standardarbeitsanweisungen, Ausbildung von Pflegefachpersonen, JACIE-Akkreditierung und -Audit), aber es wurden keine Ergebnisse gefunden, was den Mangel an Pflegerecherchen zu den Auswirkungen von JACIE auf die Pflege widerspiegelt. Daher wurde 2016 eine einfache Umfrage per E-Mail an die Mitglieder der „European Group for Blood and Marrow Transplantation Nurses Group“ (EBMT (NG)) geschickt. Das Ziel der Umfrage war es, festzustellen, welche Auswirkungen das JACIE-Verfahren für Pflegefachpersonen in ihrer täglichen Praxis hatte.

Die Umfrage wurde 2021 wiederholt, um festzustellen, ob sich die Ansichten von Pflegefachpersonen, die innerhalb eines etablierten JACIE-Rahmenwerks arbeiten, geändert haben. Zunächst wurde die zweite Umfrage unter Verwendung der Plattform „SurveyMonkey“ an 1130 EBMT (NG) Mitglieder per E-Mail versendet. (1125 E-Mails wurden zugestellt. 21,42 % (241/1125) der Mitglieder öffneten die Umfrage. Nur 55/241 nahmen an der Umfrage teil.) Um die Antwortquote von 4,9 % (55/1125) zu verbessern, wurde die Umfrage dann auf der EBMT-Website, Social Media-Accounts wie Twitter und dem EBMT-Newsletter von September 2021 unter Verwendung derselben E-Mail-Adressen aufgenommen und die Frist für das Ausfüllen wurde verlängert.

1.6 Ergebnisse

In der ursprünglichen Umfrage wurden insgesamt 322 EBMT (NG)-Mitglieder per E-Mail mit einer Antwortrate von 9,62 % (31 Antworten) aus 12 Ländern kontaktiert. Eine Antwort wurde abgelehnt, weil das Transplantationszentrum nicht auf eine JACIE-Akkreditierung hinarbeitete. Daher wurden 30 Antworten aus 11 Ländern ausgewertet. Die Rücklaufquote für die zweite Umfrage nach Fristverlängerung (siehe Kap. 1.5) erlaubte es den Autoren, die Kommentare von 70 Befragten auszuwerten. Die Rücklaufquote betrug 6,2 % (70/1125).

Die Rolle, das Dienstalter und die Beteiligung der Pflegefachperson am JACIE-Verfahren könnten einen Einfluss darauf gehabt haben, wie die einzelnen Befragten geantwortet haben.

In beiden Umfragen wurde die Mehrheit der Befragten als leitende Pflegefachperson klassifiziert (97 % in der ersten Umfrage im Vergleich zu 94 % in der zweiten Umfrage):

Erste Umfrage 2016	Position	Zweite Umfrage 2021
7	Stationsleiter	5
14 ^a	Klinische Pflegefachpersonen	31
5	Qualitätsmanager	8
3	Koordinatoren der Pflegefachpersonen	Nicht erwähnt
1	Nachwuchs-Pflegefachperson	3
0	Nicht abgeschlossen 23	

^a Eine Pflegefachperson-Rolle ist der Datenmanager und eine Pflegefachperson ist für JACIE verantwortlich

In der ersten Umfrage gab es einen Pflegeberater, der für SOPs in der klinischen und der Verarbeitungseinrichtung verantwortlich war.

Die Mehrheit der Pflegefachpersonen aus beiden Umfragen arbeitete im klinischen Bereich, und zwar 93,3 % (28/30),¹ in der zweiten Umfrage waren es 95 % (48/51) (neunzehn Pflegefachpersonen lehnten in der zweiten Umfrage eine Beantwortung dieser Frage ab – möglicherweise sahen sie sich in einer Verwaltungsrolle).

Die Aphereseeinrichtung war mit 3,3 % (1/30) und in der zweiten Umfrage mit 5 % (3/51) vertreten.

Die Verarbeitungseinrichtung war in der ersten Umfrage nur mit 3,3 % (1/30) vertreten.

1.6.1 Hat der JACIE-Prozess Auswirkungen auf die Pflegefachpersonen?

In beiden Umfragen antworteten überwältigende 90 % (27/30) bzw. 77 % (41/53 – 17 Pflegefachpersonen verweigerten die Beantwortung dieser Frage), dass der JACIE-Prozess Auswirkungen auf die tägliche Arbeitspraxis der Pflegefachpersonen. Das bedeutet aber, dass immerhin 10 % (3/30) und 22,6 % (12/53) der Pflegefachpersonen glaubten, dass JACIE keine Auswirkungen auf ihre tägliche Arbeitspraxis hatte. Die Autoren können aufgrund der geringen Rücklaufquote in beiden Umfragen nur schwerlich behaupten, dass dies auf den Erfahrungen der europäischen Pflegefachpersonen beruht.

¹ Zwei klinische Pflegefachpersonen arbeiteten in einem zweiten Bereich (eine in der Apherese und eine in der Behandlungseinrichtung).

² Eine vollständige Liste der Zitate, die von den Befragten in beiden Umfragen verfasst wurden, finden Sie im Anhang.

1.6.2 Schlussfolgerung aus den Umfragen

Obwohl die Rücklaufquote bei den Umfragen sehr niedrig war (9,62 % bzw. 6,2 %), spiegeln die Ergebnisse die Meinung der leitenden Pflegefachpersonen wider (97 % bzw. 94 %).

Nach Durchsicht der 45² Kommentare der 30 Befragten aus der ersten Umfrage möchten die Autoren darauf hinweisen, dass das JACIE-Akkreditierungsverfahren positive Auswirkungen auf die Pflegefachpersonen hatte. Nur 9 % der Kommentare konnten aufgrund der zusätzlichen Arbeitsbelastung als negative Auswirkungen auf die Pflegefachpersonen eingestuft werden.

Die zweite Umfrage ergab, dass 37 % (14/38) der Befragten in einem Zentrum arbeiten, das zum vierten Mal eine JACIE-Akkreditierung erreicht hatte. Nur 4 der 70 Befragten hatten an beiden Umfragen teilgenommen: ein Befragter gab an, dass sich seine Ansicht über die Auswirkungen des Akkreditierungsverfahrens der JACIE auf Pflegefachpersonen geändert habe. (Leider wurde kein Kommentar abgegeben, um die Meinungsänderung zu erläutern.) Von den 25 Kommentaren, die von den 70 Befragten abgegeben wurden, beziehen sich nur 20 % der Kommentare auf Verbesserungen im Qualitätsmanagementsystem, die zu einer verbesserten Patienten- und Spenderversorgung führen.

Daher wird vorgeschlagen, dass eine weitere eingehende Studie innerhalb der KMT-Pflegegemeinschaft erforderlich ist, um die Auswirkungen für Pflegefachpersonen zwischen der JACIE-Erst- und -Reakkreditierungsphase vollständig zu verstehen, während das Qualitätssystem, das jetzt oder in Zukunft in die tägliche Praxis integriert ist bzw. wird, beibehalten und verbessert wird. Die Studie könnte auf dem Donabedian-Modell basieren, das Struktur, Prozess und Ergebnisse untersucht.

Die JACIE-Standards werden alle 4 Jahre überprüft, sodass sie an den sich schnell entwickelnden Bereich der HSZT angepasst werden können. So wurden in den jüngsten Ausgaben der Standards beispielsweise spezielle Standards für Immuneffektorzellen festgelegt. Von diesen 69 Standards gibt es nur 2 Standards, die Pflegefachpersonen direkt betreffen, und zwar für die spezielle Ausbildung von Pflegefachpersonen in der Pflege von Patienten, die Immuneffektorzellen erhalten. (Siehe entsprechendes Kapitel zu Immuneffektorzellen) Pflegefachpersonen müssen die Einhaltung der QMS- und JACIE-Standards aufrechterhalten und

sich mit den Änderungen vertraut machen, die in jeder Ausgabe der JACIE-Standards zu finden sind. Jede Ausgabe wird neue Herausforderungen darstellen, um die Standards zu erreichen, insbesondere angesichts des heute vorherrschenden personellen und finanziellen Konkurrenzdrucks. Es ist erwähnenswert, dass keine der befragten Pflegefachpersonen diesen Aspekt als ein Anliegen von Pflegefachpersonen in ihrer Praxis erwähnt hat. Als Pflegefachpersonen, die in FACT-JACIE-akkreditierten Zentren arbeiten, ist es wichtig, den Nachweis für unsere kontinuierliche Überwachung der Praxis und Prozesse durch das QMS zu erbringen und das JACIE-Akkreditierungsverfahren nicht nur als „Kontrollkästchen, das abgehakt werden muss“, zu betrachten.

1.7 Diskussionspunkte

1. Wie bereits erwähnt, wird die Mehrheit der Befragten in beiden Umfragen als „Leitende Pflegefachperson“ eingestuft. Sollten wir uns fragen, ob es einen Grund gibt, warum Nachwuchs-Pflegefachpersonen innerhalb des Fachgebiets nicht an den Umfragen beteiligt waren? Könnte es sein, dass Nachwuchs-Pflegefachpersonen aufgrund der Kriterien für die Mitgliedschaft in einem EBMT-Zentrum nur selten die Möglichkeit haben, sich im EBMT (NG) und/oder im JACIE-Akkreditierungsverfahren zu engagieren? (www.ebmt.org/membership).

Kriterien der Mitgliedschaft im EBMT-Zentrum (2022)

- (a) 2022 betragen die Beiträge für eine vollständige Zentrums-Mitgliedschaft 900 € pro Jahr. Sie umfasst ein Team von 3 Ärzten (einschließlich des leitenden Prüfärztes), **1 leitende Pflegefachperson**, 1 Datenmanager, 1 Qualitätsmanager, 1 Labortechniker, 1 Apotheker und 1 Transplantationskoordinator pro Zentrum. Die leitende Pflegefachperson, deren Mitgliedschaft in der Zentrumsmitgliedschaft enthalten ist, ist wahrscheinlich eine erfahrene Pflegefachperson aus dem Team.
- (b) Zusätzliche Pflegefachpersonen können in die Zentrumsmitgliedschaft einbezogen werden, und zwar gegen eine zusätzliche Gebühr von 40 € pro Jahr.
- (c) Eine einzelne Mitgliedschaft kann beantragt werden. Der Antragsteller muss über einen Dokortitel, einen Abschluss als Pflegefachperson oder einen anderen einschlägigen

Abschluss verfügen, der von Fall zu Fall beurteilt wird, und Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation, Zelltherapie oder anderen relevanten Gebieten nachweisen. Dies sollte anhand von 2 Jahren Arbeitserfahrung in Aktivitäten im Zusammenhang mit den Zielen der EBMT nachgewiesen werden. Zwei EBMT-Mitglieder sollten die Beantragung unterstützen.

2. Die weitere interessante Beobachtung in den Ergebnissen der zweiten Umfrage ist, wie viele Befragte nicht alle zehn Fragen der Umfrage beantwortet haben, insbesondere die folgende Frage: „*Beschreiben Sie kurz, wie sich das JACIE-Verfahren auf Ihre tägliche Praxis ausgewirkt hat bzw. sie beeinträchtigt hat.*“

Eine erstaunliche Anzahl von 57 % (40/70) der Befragten hat diese Frage nicht beantwortet. Ohne eine weitere Umfrage mit diesen Befragten durchzuführen, können wir nur vermuten, warum sie nicht geantwortet haben. Könnte es sein, dass leitende Pflegefachpersonen (vielleicht mehr als wir denken) das Ziel des JACIE-Akkreditierungsverfahrens nicht verstehen oder dass sie nicht vollständig am JACIE-Akkreditierungsverfahren beteiligt sind?

Die leitenden Pflegefachpersonen, die diese Frage beantwortet haben, konzentrierten sich in ihren Kommentaren darauf, wie sehr sich ihre Arbeit nun auf die Einhaltung der Protokolle konzentrierte, anstatt sich auf die allgemeine Qualitätsverbesserung zu konzentrieren, die das JACIE-Verfahren für ihr Transplantationsprogramm, ihre Patienten und die Spenderversorgung mit sich brachte – oder auch nicht.

Eine erstaunliche Anzahl von 57 % (40/70) der Befragten hat diese Frage nicht beantwortet. Ohne eine weitere Umfrage mit diesen Befragten durchzuführen, können wir nur vermuten, warum sie nicht geantwortet haben. Könnte es sein, dass leitende Pflegefachpersonen (vielleicht mehr als wir denken) das Ziel des JACIE-Akkreditierungsverfahrens nicht verstehen oder dass sie nicht vollständig am JACIE-Akkreditierungsverfahren beteiligt sind?

Die leitenden Pflegefachpersonen, die diese Frage beantwortet haben, konzentrierten sich in ihren Kommentaren darauf, wie sehr sich ihre Arbeit nun auf die Einhaltung der Protokolle konzentrierte, anstatt sich auf die allgemeine Qualitätsverbesserung zu konzentrieren, die das JACIE-Verfahren für ihr Transplantationsprogramm, ihre Patienten und die Spenderversorgung mit sich brachte – oder auch nicht.

Die Mehrheit der Befragten, 95 % (38/40), waren 2016 zu der hier besprochenen Frage nicht an der ursprünglichen Umfrage beteiligt. Sagt uns dies etwas über die Personalfluktuation innerhalb der Fachrichtung aus oder deutet es darauf hin, dass die Befragten während der ersten Umfrage zu jung waren, um zu antworten, und jetzt in einer höheren Position beschäftigt sind, sich in EBMT (NG) und hoffentlich im JACIE-Verfahren engagieren? Wenn dies der Fall ist, zeigt das, dass das Bewusstsein für JACIE nur beim leitenden Pflegepersonal (klinische Pflegefachperson/Stationsleiter) vorhanden ist und nicht auf Stationsebene?

3. Die niedrige Rücklaufquote und die Ergebnisse beider Umfragen könnten darauf hindeuten, dass die Pflegefachpersonen das JACIE-Verfahren für ihre tägliche Praxis nicht für relevant halten oder dass sie das Ziel von JACIE darin sehen, Standardarbeitsanweisungen zu befolgen, anstatt Qualitätsprobleme zu erkennen und anzugehen. Wenn eine oder beide dieser Vermutungen zutreffen, müssen die EBMT (NG) und JACIE möglicherweise eine Verbesserung der Ausbildung und Schulung sowie die Entwicklung pflegebezogener Nachweise für JACIE in Erwägung ziehen, damit sich das Pflegepersonal der Ziele des JACIE-Verfahrens voll bewusst ist.

Seit der Einführung der JACIE-Akkreditierung haben Pflegefachpersonen auf der jährlichen EBMT (NG)-Konferenz zum Thema „Vorbereitung auf JACIE“ mündliche und Posterpräsentationen eingereicht. Die geringe Resonanz auf unsere EBMT (NG)-Umfragen und eine Literaturrecherche, bei der keine veröffentlichten Artikel zum Thema „JACIE und die Auswirkungen auf das Pflegepersonal“ gefunden werden konnten, könnten darauf hindeuten, dass das JACIE-Akkreditierungsverfahren keine großen Auswirkungen auf das Pflegepersonal hat.

Eines der fünf Deming-Prinzipien (Health Catalyst 2014), die zur Verbesserung des Gesundheitsversorgungsprozesses beitragen:

Qualitätsverbesserung ist eine Wissenschaft des Prozessmanagements. Wenn Sie sie nicht messen können, können Sie sie nicht beweisen, daher muss die Qualitätsverbesserung datengesteuert sein.

Als spezialisierte Pflegefachpersonen, die im Bereich der HSZT arbeiten, sollten wir uns fragen, warum wir unsere Daten oder Auditergebnisse nicht veröffentlichen. Am Beispiel der Entwicklung der Apherese-Entnahmedienste in ganz Europa wird deutlich, dass viele Teams von Pfl-

gefachpersonen geleitet werden. Als die Entnahme von HSZ zu einer etablierten Praxis wurde, nahm die Anzahl der Pflegeteams zu, die Schulung wurde formalisierter und es wurden Foren für Apherese-Pflegefachpersonen eingerichtet, um die Richtlinien und Verfahren zu stärken. Ein QMS wurde in Form einer JACIE-Akkreditierung mit Risikomanagement eingeführt und das Audit wurde integraler Bestandteil der Rolle der Apherese-Pflegefachperson.

Deming sagt auch: „Wenn Pflegefachpersonen die Pflege managen sollen, benötigen sie die richtigen Daten, die im richtigen Format zur richtigen Zeit und am richtigen Ort bereitgestellt werden.“ Daher sollten Pflegefachpersonen im HSZT-Programm die Verantwortung übernehmen, Audits durchführen, die Ergebnisse beurteilen, Änderungen an der Patientenversorgung vornehmen und neu bewerten. Diese Erfahrungen und Erkenntnisse sollten geteilt und veröffentlicht werden.

Wenn die Zurückhaltung bei der Veröffentlichung auf mangelnde Eigenverantwortung für das Qualitätsmanagement zurückzuführen ist oder die Pflegefachpersonen das Qualitätsmanagement als Aufgabe des Qualitätsmanagers ansehen, müssen sie daran erinnert werden, dass JACIE erhebliche Auswirkungen auf jede einzelne Rolle hat und dass sie sich dessen bewusst sein und sich voll und ganz an dem Verfahren beteiligen müssen. Audit, Überprüfung von Richtlinien und Verfahren, Kompetenzen und Risikobewertung werden zu einem wichtigen Bestandteil der Pflegeroutine, damit das QMS gepflegt wird und weiterentwickelt werden kann.

Danksagung Die Autoren danken dem JACIE-Büro für die Nutzung der Materialien, Tuula Rintala (die während der ersten Überarbeitung dieses Kapitels die folgenden Positionen innehatte: JACIE-Inspektorin, Pflegefachperson für Entnahme- und Qualitätsmanagement, Vorsitzende des JACIE-Inspektorenausschusses und Mitglied des JACIE-Akkreditierungsausschusses und zu einem späteren Zeitpunkt die Position der Qualität der Pflege und Interessenvertretung für JACIE) und Eoin McGarth (der während der ersten Überarbeitung des Kapitels die Position des Direktors für Interessenvertretung und Qualität der Pflege innehatte) für ihre Hilfe und Beratung.

Anhang: Zitate, die Pflegefachpersonen zugeordnet wurden (Umfrage 2016)

1. Pflegefachperson/Nachwuchs-Pflegefachperson: Zitat als positiv eingestuft (nur ein Zitat)
 - (a) Als Pflegefachpersonen haben wir Verfahren geprüft, die es dem Team ermög-

lichen, unsere Arbeit an der Ausbildung und Patientenversorgung zu zeigen.

2. Zitate des Stationsleiters

Als positiv eingestufte Zitate:

- (a) Verbesserte Struktur zur Erstellung von Verfahren.
- (b) Eine einheitlichere Arbeitsweise.
- (c) (Fast) alles, was wir tun, wird jetzt in den Richtlinien beschrieben, und jeder macht das Verfahren auf die gleiche Weise, was für den Patienten besser ist.
- (d) Kommunikationsprozesse haben sich zwischen den verschiedenen Fachleuten (z. B. Pflegefachpersonen, Ärzten) verbessert, sodass wir besser zusammenarbeiten.
- (e) Wir verfügen nun über das Wissen, um die Methode und die Instrumente des Risikomanagements umzusetzen.
- (f) Es gab Verbesserungen bei der Patientenversorgung, dem Umgang mit zentralen Venenkathetern, der Teamarbeit und Kommunikation sowie der Sicherheit der Patienten.
- (g) Ein Tool, das dazu verwendet werden kann, neue Mitarbeiter in die tägliche Routine der Transplantationsversorgung einzuführen.

Zitate, die weder als negativ noch als positiv eingestuft wurden:

- (a) Angefangen, viele Verfahren anzuwenden.
- (b) Wir aktualisieren regelmäßig die Qualitätsdokumentation.
- (c) Beschreibung der Arbeitsprozesse.
- (d) Das ist eine Frage des Qualitätsmanagements.

3. Zitate von Pflegefachpersonen

Als positiv eingestufte Zitate:

- (a) Jetzt sind wir JACIE-akkreditiert und arbeiten im Rahmen eines etablierten Programms. Es hat sich gelohnt und wir sind zuversichtlich über unsere Qualitätsstandards und unser Programm.
- (b) Die Qualität hat in jedem Aspekt des Transplantationsprozesses immer Priorität.
- (c) Patientenakten genauer pflegen.
- (d) Wir haben das Spenderpflegeprogramm gemäß JACIE begonnen.

Zitate, die weder als negativ noch als positiv eingestuft wurden

- (a) Vorbereitung des QMS und Entwicklung von SOPs × vier Zitate.
- (b) Erhöhte Anzahl von Protokollen und Verfahren, die befolgt und verwaltet werden müssen, was zusätzliche Verwaltungs-

stunden erfordert.

- (c) Wir mussten alle SOP-Dokumente aus dem Pflegebereich vorbereiten und aktualisieren.
- (d) Als Zentrum, das sich auf seine erste Akkreditierung vorbereitet, bereiten wir Dokumente, SOP und das Ausbildungsprogramm für die Pflegefachpersonen vor.
- (e) Vielleicht keine Auswirkungen, viele Checklisten und SOPs wurden überarbeitet oder entwickelt, die unsere Arbeit weiterentwickelt haben.
- (f) Ich habe persönlich an den SOPs und Routinen für HSZT gearbeitet.
- (g) Ich musste die Ergebnisse bei den klinischen Audit-Meetings präsentieren und Fragen beantworten.

Als negativ eingestufte Zitate:

- (a) Anfänglich dauerte die Dokumentation und Entwicklung des Programms viele Jahre und war harte Arbeit
- (b) Da unser Qualitätsmanager einen Labor-Hintergrund hat, musste ich in meiner Rolle als klinische Pflegefachperson die Leitung der klinischen Qualität erbringen, was meine Arbeitsbelastung erhöht hat.
- (c) Die Zeit für viele Meetings im Zusammenhang mit Qualität und JACIE zu finden war aufgrund anderer Anforderungen schwierig.
- (d) Leider keine Auswirkungen auf die tägliche Praxis.

4. Zitate des Qualitätsmanagers

Als positiv eingestufte Zitate:

- (a) Es besteht ein größeres Bewusstsein für die Routinen.
- (b) Eine verbesserte Struktur.
- (c) Die Patientensicherheit steht stärker im Vordergrund
- (d) Alle Pflegefachpersonen arbeiten qualitätsbewusster, indem nur angemessene und aktuelle Dokumente und Arbeitsverfahren verwendet werden.
- (e) Die internen Audits, die wir seit mehreren Jahren durch die Arbeit nach JACIE durchgeführt haben, haben zu Verbesserungen in der Qualitätssicherung geführt.
- (f) vor der JACIE-Akkreditierung hatten wir eigentlich keine strengen medizinischen SOPs für die Behandlung unserer pädiatrischen Transplantationspatienten.
- (g) Seit der ersten Akkreditierung als separates pädiatrisches Zentrum haben wir unsere Zusammenarbeit mit der Erwachsenenkl. Apherese und Stammzelllabor

erweitert. Seitdem haben die SOPs mehr gemeinsam. „Die Pflegefachpersonen sind jetzt involviert und wissen es zu schätzen, dass sie bei den Besprechungen zu den Patientenergebnissen dabei sein können.“

Zitate, die weder als negativ noch als positiv eingestuft wurden:

- (a) Es müssen mehr SOPs erstellt werden
- (b) Mehr Audits
- (c) Arbeiten mit Dokumenten und internen Audits
- (d) Aktualisieren von SOPs, Sicherstellung, dass Mitarbeiter, einschließlich des multidisziplinären Teams, die Bedeutung der Befolgung der SOP verstehen

5. Zitate des Koordinators für Pflegefachpersonen und des Pflegeberaters

Als positiv eingestufte Zitate:

- (a) Getrenntes Spender- und Empfängermanagement.
- (b) JACIE ist ein gutes Arbeitswerkzeug, insbesondere für neue Kollegen.

Zitate, die weder als negativ noch als positiv eingestuft wurden:

- (a) Mehr Aufmerksamkeit bei der Kontrolle der Arbeitstätigkeiten.
- (b) Mehr Aufmerksamkeit bei der Registrierung von Prozessen.
- (c) Mehr Aufmerksamkeit bei der Schulung und Bewertung der Kompetenzen von Pflegefachpersonen.
- (d) Meine Aufgabe ist es, für das HSZT-Programm zur Verbesserung des Qualitätsprogramms gemäß den Anforderungen der Akkreditierungsstelle JACIE zu arbeiten.

6. Zitate aus der zweiten Umfrage 2021. (Nicht der Rolle der Pflegefachperson zugeteilt)

- (a) Sensibilisierung für Qualität und Steuerung. Verstehen eines strukturierten Ansatzes zur Beurteilung der Leistung
- (b) Es ist ein Leitfaden für meine tägliche Arbeit.
- (c) Alle Mitarbeiter sind sich der Qualitätsverbesserung weitaus mehr bewusst
- (d) Verbesserte Dokumentation und Aufzeichnung von Kompetenzen
- (e) Sensibilisierung für qualitative Schulung
- (f) Verbesserte Patientenversorgung
- (g) Verbessert viele Praktiken
- (h) Befolgen von Richtlinien
- (i) Kontrolle aller bestehenden Dokumente

zu Pflegebehandlungen im Stammzellprogramm

- (j) Protokolle, Korrekturmaßnahmen, Qualitätskontrolle und Patientenzufriedenheit
- (k) JACIE-Verfahren erfordern mehr Sorgfalt als einige andere Unterstützungsverfahren
- (l) Richtlinien zu Vorgehensweisen und Screening bei Nachuntersuchungen
- (m) Wir überprüfen unsere tägliche Arbeit, um zu gewährleisten, dass sie innerhalb der JACIE-Standards liegt
- (n) Es hat Auswirkungen auf die Arbeitsbelastung und stellt sicher, dass Standards reguliert werden.
- (o) Hat es mir ermöglicht, meine tägliche Arbeit besser einzuteilen.
- (p) Erhöhte Versorgungsqualität, EBP-Integration, Harmonisierung der Pflege, Lernaktivität für neue Entnahmen über SOPs
- (q) Das Akkreditierungsverfahren erfordert eine große Menge an Arbeit, die vom Kernqualitätsteam gemeinsam abgeschlossen und auf dem neuesten Stand gehalten wird. Ich habe wöchentliche Meetings mit dem QM und dem leitenden Berater, um sicherzustellen, dass die Standards eingehalten, Aktualisierungen und Empfehlungen überprüft werden.
- (r) Nicht zutreffend
- (e) Wir arbeiten besser, weil wir den JACIE-Standards für die Arbeit folgen
- (t) Organisierte Aktivitäten, SOPs, kontinuierliche Schulungsprogramme
- (u) Es gibt Protokolle, um die Sicherheit und Qualität der Patientenversorgung zu erhöhen
- (v) SOPs müssen JACIE einhalten,
- (w) Arbeiten hauptsächlich an der Qualität. Die Mitarbeiter sind qualitätsorientierter. Qualität ist Teil von allem, was wir tun.
- (x) SOPs basierend auf wissenschaftlichen Nachweisen, Bewusstsein für Vorfälle und Verbesserungsbereiche
- (y) Bessere Verfahren und Richtlinien
- (z) Sehr qualitätsgesteuert.
- (aa) Verwendung von SOPs/dokumentengesteuerten Formularen/Schulungsaufzeichnungen
- (bb) Müssen sicherstellen, dass Kompetenzen usw. auf dem neuesten Stand sind
- (cc) Wir sind auf die erste Akkreditierung ausgerichtet, sodass wir versuchen, Pflegefachpersonen zu schulen und den Standard zu befolgen
- (dd) Alle Bereiche werden regelmäßig akkreditiert und interne Audits vorbereitet

Literaturhinweise

- Anthias C, Ethell ME, Potter MN, Madrigal A, Shaw BE. The impact of improved JACIE standards on the care of related BM and PBSC donors. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:244–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.260>; published online 10 November 2014.
- Anthias C, O'Donnell PV, Kiefer DM, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres with FACT-JACIE accreditation have significantly better compliance with related donor care standards. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):514–9.
- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordigoni P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. *Biomed Mater Eng.* 2009;19:373–9.
- Cornish JM. JACIE accreditation in paediatric haemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:S82–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.290>.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? *Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood.* *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- EBMT. <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Pages/JACIE2015>. 2015 JACIE Quality Management Day 2015. Common deficiencies, Carole Charley.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29:11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.4121>.
- Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P, Baldomero H, Chabannon C, Apperley J. Joint Accreditation Committee (JACIE) of the International Society for Cellular Therapy and the European Group for Blood and Marrow Transplantation, and the European Leukemia Net. Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(5):908–15.
- Harolds J. Quality and safety in health care, part I. five pioneers in quality. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):660–2.
- Health Catalyst. 2014. www.healthcatalyst.com Proprietary. © 2014 Five deming principles that help healthcare process improvement by John Haughom, MD
- López-Villar O, Dolva J, Audits. In Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E, editors. *Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.* 2021 Springer p. 25–34.
- Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, Slaper-Cortenbach I, McGrath E. JACIE Accreditation in 2008: demonstrating excellence in stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell.* 2008;2(2):311–9. (online)
- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl H, et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012a;47:906–23; published online 30th April 2012.
- Passweg JR, Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2012b;2012(47):906–23.
- Piras A, Aresi P, Angelucci E. Analysis of the accreditation process. *JACIE Transplant Program Businco. Prof Infern.* 2015;68(2):167–73. <https://doi.org/10.7429/pi.2015.6822167>.
- Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:133–41.
- Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, Kuball K, Chabannon C, Mohty M. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1367–71.

Weitere Lektüre

- Benchmarking: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0718-7>.
- JACIE Manual. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- JACIE Qualitätshandbuch.
- JACIE Standards. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- JACIE Version 4.0 <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01467-8>.
- Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.
- Quality and Accreditation <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666636722011988>.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie dem/den Originalautor(en) und der Quelle einen Link zur Creative-Commons-Lizenz gewähren und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck durch gesetzliche Bestimmungen nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



HSZT: Wie funktioniert sie?

2

Letizia Galgano, Daphna Hutt und Hilda Mekelenkamp

Zusammenfassung

Die HSZT (hämatopoetische Stammzellen-transplantation) ist eine besondere Behandlung für viele hämatologische und nicht-hämatologische Krankheiten. Im Allgemeinen gibt es drei verschiedene Kategorien von Transplantationen, autologe, allogene und syngene, die auf die meisten Krankheitsszenarien angewendet werden können. Hämatopoetische Stammzellen können aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut und dem Nabelschnurblut gewonnen werden. Die HSZT-Behandlung kann in verschiedene Phasen unterteilt werden, die mit der Entnahme der Stammzellen beginnen und über die Konditionierung, die Aplasie und die Transplantation bis zur Wiederherstellung der hämatopoetischen Funktionen reichen. HSZT ist bei vielen Krankheiten indiziert, und diese Indikationen hängen von zahlreichen Faktoren ab, wie z. B. der Art der Erkrankung, dem Stadium und dem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung. Dieses Kapitel umfasst die Transplantation bei primärer Immundefizienz bei Kindern, Hämoglobinopathien sowie erbliche Knochenmarkinsuffizienz und angeborene Stoffwechselfehler.

Schlüsselwörter

HSZT · Indikationen · Autoimmunkrankheiten · Hämoglobinopathien · Pädiatrisch · Immundefekte

2.1 Was Pflegekräfte wissen müssen

2.1.1 Einführung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist eine therapeutische Option für verschiedene bösartige und nicht-bösartige Krankheiten, darunter akute und chronische Leukämie, Lymphom und multiples Myelom, einige der Erbkrankheiten wie schwere kombinierte Immundefizienz, Thalassämien und andere angeborene Stoffwechselstörungen sowie Autoimmunkrankheiten (Maziarz und Slater 2021).

Die HSZT umfasst die Verwendung autologer, patienteneigener, hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) oder die allogene HSZT, bei der die Spenderzellen von einem Familienangehörigen oder nicht verwandten Spender stammen. Die HSZ können aus dem Knochenmark (KM) oder peripherem Blut (PBSZ) oder Nabelschnurblut (CB) gewonnen werden.

Die gesammelten HSZ werden einem Empfänger infundiert (Gratwohl 2018). Vor der Infusion wird der Empfänger mit einem Konditionierungsregime (siehe Kap. 6) behandelt, das die Anwendung verschiedener Arten und Dosierungen von Chemo- und/oder Strahlentherapie und/oder Immunsuppressiva (wie Antithymozytenglobulin) beinhaltet (Copelan 2006).

2.1.2 Ziele der HSZT

- Im autologen Umfeld wird Patienten mit chemosensiblen bösartigen Krankheiten eine hochdosierte Chemotherapie angeboten, um

L. Galgano (✉)

Abteilung für Transfusionsdienste und Zelltherapie
BMT-Station, AOU Careggi Hospital, Florenz, Italien
E-Mail: galganol@aou-careggi.toscana.it

D. Hutt

Department of Pediatric Hematology-Oncology and
BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital,
Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
E-Mail: dhutt@sheba.health.gov.il

H. Mekelenkamp

Klinik für Kinderheilkunde, Willem-Alexander-
Kinderkrankenhaus, Leiden
Universitätsklinikum, Leiden, Niederlande
E-Mail: h.mekelenkamp@lumc.nl

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_2

die bösartige Krankheit zu zerstören oder weiter zu reduzieren und damit das Knochenmark mit dieser aggressiven Therapie abzutragen. In diesem Fall ist die Stammzellinfusion zur Behandlung der prolongierten chemotherapieinduzierten Hypoplasie und nicht der Krankheit selbst vorgesehen (Michel und Berry 2016; Maziarz und Slater 2021).

- In der allogenen Umgebung:
 - Bei bösartigen hämatologischen Krankheiten ersetzen Spender-HSZ das Immunsystem und helfen bösartige Krankheiten auszumerzen (Michel und Berry 2016; Maziarz und Slater 2021).
 - Bei nicht bösartigen Krankheiten, bei denen die Ursache eine Dysfunktion der hämatopoetischen Stammzelle (HSZ) ist, ersetzt das HSZT-Verfahren das ineffiziente Immunsystem des Patienten durch das des Spenders (Michel und Berry 2016).

2.1.3 Ergebnisse

Die Patientenauswahl beeinflusst die Ergebnisse. Patienten mit einem besseren allgemeinen funktionellen Performance-Status, begrenzten Komorbiditäten und zugrunde liegenden Organschäden weisen günstigere Ergebnisse auf (Maziarz und Slater 2021). Die Ergebnisse variieren je nach:

- Krankheitsstadium.
- Alter der Patienten.
- Zeitraum von der Diagnose bis zur Transplantation.
- Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger.
- Spender/Empfänger-Geschlechtskombination (das Gesamtüberleben nimmt bei männlichen Empfängern mit einem weiblichen Spender ab) (Sureta et al. 2015a).
- Fortschritte in der Immunogenetik und Immunbiologie.
- Manipulation der Stammzellquelle und Stammzellprodukte.
- Konditionierungsregimes.
- Krankheitscharakterisierung und Risikostratifizierung.
- Immunsuppression.
- Die Wiederherstellung der Immunabwehr (schlecht oder verzögert) kann einen wichtigen Einfluss auf die infektiöse Morbidität, das Rezidiv der hämatologischen Erkrankung und das

Gesamtüberleben haben (Elfeky et al. 2019).

- Antimikrobielle Wirkstoffe.
- Andere Pathologien und/oder Komplikationen.
- Andere Arten der unterstützenden Behandlung.

All diese Faktoren tragen zu Verbesserungen der Krankheitsbeherrschung und des Gesamtüberlebens bei (Maziarz und Slater 2021).

2.1.4 Überlegungen zur Pflege

Die Patienten benötigen eine spezielle Versorgung, um die körperlichen und emotionalen Probleme, die sich aus dieser Behandlung ergeben, zu bewältigen. Normalerweise erleben HSZT-Empfänger nach myeloablativer Konditionierung eine Phase tiefgreifender Panzytopenie, die je nach Spenderquelle Tage bis Wochen anhält. Die Schnelligkeit der Erholung der Neutrophilen variiert je nach Art des Transplantats: Die ungefähre Erholungszeit beträgt 2 Wochen mit G-CSF-mobilisierten PBSZ, 3 Wochen mit KM und kann mit CB bis zu 4 Wochen betragen. Die Wiederherstellung des Immunsystems dauert jedoch aufgrund des langwierigen Genesungsprozesses der Lymphozyten mindestens mehrere Monate, und einige Patienten weisen noch mehrere Jahre nach der HSZT Immundefizite auf. (Mosaad 2014). In diesem Zeitraum besteht für den Patienten ein hohes Komplikationsrisiko, sodass HSZT-Kliniken multidisziplinäre Teams von Ärzten, Pflegefachpersonen, Apothekern, Sozialarbeitern, examinierten Pflegefachpersonen, Arzthelfern, Ernährungsexperten und Ergo- und Physiotherapeuten sowie eine spezialisierte Einrichtung und technische Ressourcen benötigen (Maziarz und Slater 2021).

Pflegefachpersonen, die in HSZT-Kliniken arbeiten, spielen eine Schlüsselrolle beim Behandlungsmanagement und benötigen eine spezifische Schulung für Folgendes:

- Verstehen, Verhindern und Behandeln der frühen und späten Auswirkungen der HSZT.
- Pflege von Hochrisikopatienten.
- Informieren und Schulen von Patienten und deren Betreuern.
- Sichere Verabreichung von Medikamenten, Blutprodukten und Zellprodukten.
- Handhabung der zentralen Venenkatheter (ZVK).
- Emotionale Unterstützung.

Diese Themen werden in späteren Kapiteln behandelt.

2.2 Verschiedene Arten von HSZT

HSZ können von autologen, syngenen oder allo-genen verwandten (HLA-übereinstimmend) oder nicht verwandten Spendern (übereinstimmende nicht verwandte Spender [*matched unrelated donor*, MUD]) gewonnen werden. Es gibt auch teilweise übereinstimmende HLA-Spender, die durch einen einzelnen nicht übereinstimmenden (Gen-)Locus und/oder fehlende HLA-Daten definiert sind, die als alternative Spender mit fehlender Übereinstimmung (*mismatched alternative donors*, MMAD) bezeichnet werden. Dazu gehören nicht übereinstimmende nicht verwandte Spender (*mismatched unrelated donor*, MMUD) (teilweise übereinstimmend 7/8, 9/10 Loci), nicht verwandte CB und haploidentische Spender (siehe Kap. 3) (Duarte et al. 2019). HSZ können aus peripherem Blut (PBSZ), Knochenmark (KM) oder Nabelschnurblut (CB) gewonnen werden.

2.2.1 Autologe Stammzelltransplantation

Autologe HSZT ist definiert als „eine hochdosierte Chemotherapie gefolgt von der Reinfusion der patienteneigenen HSZ“ (cit. NCI Dictionary). Nach der Mobilisierung (siehe Kap. 5) werden die HSZ des Patienten entnommen und kryokonserviert. Die auto-HSZT erleichtert die sofortige Wiederherstellung eines signifikant depletierten oder abladierten Knochenmarks nach einer sehr aggressiven Chemotherapie zur Beseitigung hämatologischer und nicht hämatologischer bösartiger Krankheiten (Maedler-Kron et al. 2016).

Ein Transplantatversagen kann selten auftreten, und einige Studien zeigen, wie ein Rezidiv für die Mehrheit der Patienten mit multiplem Myelom ein Problem bleibt (Michel und Berry 2016; Poirel et al. 2019).

2.2.2 Allo gene Stammzelltransplantation

Bei der allo genen HSZT erhält der Empfänger HSZ von einem verwandten oder nicht verwandten Spender, der vollständig oder teilweise mit

dem humanen Leukozytenantigen (HLA) übereinstimmen kann (Abb. 2.1); verwandte Spender sind Familienmitglieder; nicht verwandte Spender werden durch ein Spenderregister oder eine Nabelschnurblutbank identifiziert. Bei der allo genen HSZT spielt der Haupthistokompatibilitätskomplex mit HLA-Klasse-I- und -II-Molekülen auf Chromosom 6 eine wichtige Rolle (Maziarz und Slater 2021). (Siehe Kap. 3 über HLA-Typisierung und Spenderauswahl.)

Bei der allo genen HSZT ist das Ziel der Konditionierung:

- das Abtöten von Tumorzellen (bei bösartigen Krankheiten).
- die Beseitigung von vorhandenem Knochenmarkgewebe, um Platz für die Transplantation von Spenderstammzellen zu schaffen.
- Unterdrückung der Immunreaktion des Patienten und Minimierung des Risikos einer Transplantatabstoßung der Spender-HSZ (Maziarz und Slater 2021).

Die allo gene HSZT hat in den letzten Jahren mehrere Verbesserungen erfahren.

Behandlung mit verringerter Intensität, alternative Spendertransplantate haben die Zugänglichkeit und Verfügbarkeit erhöht, insbesondere für ältere Patienten, die die hohe Toxizität der Behandlung schlecht vertragen. Diese Verbesserungen haben zu einer reduzierten transplantationsbedingten Mortalität geführt, obwohl ein Rezidiv weiterhin ein Problem darstellt (Michel und Berry 2016; Maedler-Kron et al. 2016).

2.2.2.1 Allo gene Transplantation von einem HLA-übereinstimmenden verwandten Spender (*Matched Related Donor*, MRD)

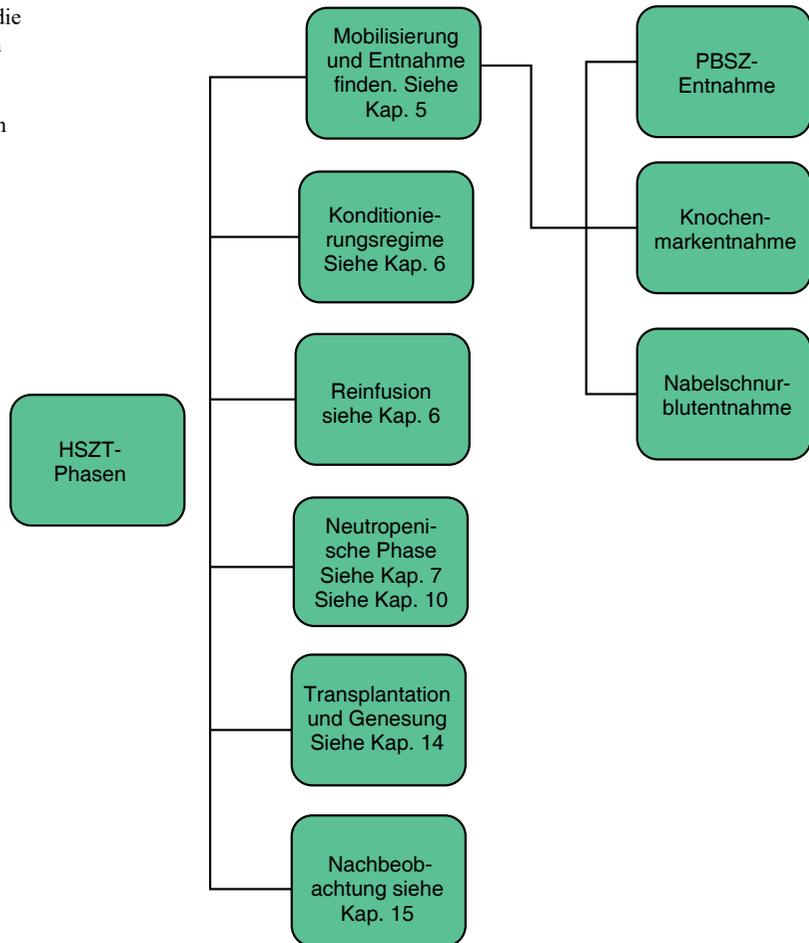
Der ideale Spender ist ein HLA-identischer Geschwister-Spender. Die Wahrscheinlichkeit, dass jedes Geschwister vollständig HLA-übereinstimmend ist, beträgt 25 %, da Geschwister 50 % Haplotyp von jedem Elternteil erben (siehe Kap. 3).

Handelt es sich bei dem Spender um einen eineiigen Zwilling, spricht man von einem syngenen Zwilling. (siehe Kap. 2.2.2.5).

2.2.2.2 Allo gen von nicht verwandten Spendern (MUD, MMUD)

Hat der Empfänger kein Geschwister oder bestätigen die Blutuntersuchungen, dass keine HLA-Kompatibilität mit dem Geschwister vorliegt, so

Abb. 2.1 Die Grafik erklärt die Haupttransplantationsphasen und die Nummer des Kapitels, in dem Sie mehr Informationen darüber finden können



wird eine Suche in der Registerdatenbank „Weltmarkspenderverband“ (WMDA) aktiviert (Carreras et al. 2019).

Wenn die Spenderhistokompatibilität vollständig mit dem Empfänger übereinstimmt (Duarte et al. 2019), wird der Spender als übereinstimmender nicht verwandter Spender (*Matching Unrelated Donor*, MUD) bezeichnet; wenn es eine teilweise Inkompatibilität gibt, wird der Spender als nicht übereinstimmender nicht verwandter Spender (*Matching Unrelated Donor*, MMUD) bezeichnet.

Die Zeit zwischen der Aktivierung der Suche nach einem nicht verwandten Spender und dem Beginn des Transplantationsverfahrens ist von entscheidender Bedeutung. Je mehr Zeit in der Suchphase verbracht wird, desto größer ist das Risiko, dass sich die Krankheit des Hochrisikopatienten verschlechtert oder er sogar sterben kann (Carreras et al. 2019) (siehe Kap. 3).

2.2.2.3 Nabelschnurbluttransplantation

Die Nabelschnurbluttransplantation (*umbilical cord blood transplantation*, CBT) stellt eine alternative Spenderoption für Patienten dar, für die es keine konventionellen MRD und MUD gibt. Zu den Vorteilen von CBT gehört die Fähigkeit, ein höheres Maß an HLA-Inkompatibilität zu tolerieren, als dies mit MUD möglich ist. (Bashey und Solomon 2014; Ballen 2017).

Die Nachteile sind auf die begrenzte Anzahl Zellen zurückzuführen, obwohl es aktive Forschung zur Erhöhung von CB-Vorläuferzellen gibt. Die Nachteile sind auf die begrenzte Anzahl Zellen zurückzuführen, obwohl es aktive Forschung zur Erhöhung von CB-Vorläuferzellen gibt. (Fitzhugh et al. 2017). Allerdings sind eine verzögerte Transplantation, eine langsame Wiederherstellung der Immunabwehr sowie die Kosten für den Erwerb und die Lagerung nach wie vor wichtige Herausforderungen (Bashey und

Solomon 2014; Ballen 2017).

Auch wenn die CBT noch eine Option ist, insbesondere bei nicht bösartigen Krankheiten in pädiatrischen Zentren (Passweg et al. 2017), nimmt in den letzten Jahren der Einsatz von CB aufgrund der zunehmenden Sicherheit bei der Verwendung von haploidenten Spendern ab (Duarte et al. 2019) (siehe Kap. 5).

2.2.2.4 Haploidentische Transplantation

Bei Patienten mit hämatologischen Malignomen mit hohem Risiko, die keine vollständig passenden HLA-identischen Geschwister oder nicht verwandte Spender haben und dringend eine HSZT benötigen, ist es möglich, mit einem verfügbaren haploidenten Spender zu transplantieren (Kompatibilität von 50 %) (Bertaina et al. 2017; Aversa et al. 2019) (siehe HLA Kap. 3).

Bei dem Spender kann es sich um einen Elternteil, ein Kind, einen Bruder, eine Schwester oder einen anderen Verwandten handeln, der für einen Haplotyp übereinstimmt und für den anderen Haplotyp völlig inkompatibel ist und sofort als HSZ-Spender dienen kann (Bertaina et al. 2017). Ein haploidenter Spender kann schneller und mit potenziell reduzierten Gesamtkosten gefunden werden (Gagelmann et al. 2019).

Das wichtigste Kriterium für eine haploidente Transplantation ist die Dringlichkeit der Transplantation, um ein frühes Rezidiv oder eine Progression der Krankheit oder das Fehlen eines HLA-identischen Spenders zu vermeiden (Aversa et al. 2019; Gagelmann et al. 2019). Die Vorteile der haploidenten Transplantation sind:

- Einfache Verfügbarkeit von Familienspendern (wenn Patienten nicht adoptiert oder Waisen ohne andere Verwandte sind).
- Angemessener Zeitpunkt für HSZT.
- Schnellerer Transplantaterwerb.
- Einfacher Zugang zu von Spendern abgeleiteten Zelltherapien nach der Transplantation (Aversa et al. 2019; Gagelmann et al. 2019).

Die Verwendung eines einzigen Haplotyp-Spenders entwickelte in der Vergangenheit zwei Hauptprobleme: eine tödliche GvHR und Transplantatabstoßung. Aber für einige Patienten ist diese Art von Transplantation vielleicht die einzige Chance. So wurden in den letzten 20 Jahren Konditionierungsschemata in Verbindung mit verschiedenen immunsuppressiven Therapien entwickelt, die diesen Hochrisikopatienten die besten Chancen auf eine Behandlung mit einem

geringeren Risiko für TRM und GvHR als in der Vergangenheit bieten.

Es gibt zwei Hauptansätze für die haploidentische Transplantation:

- Haploidentische HSC-T-Replet-Transplantation mit Cyclophosphamid in der Phase unmittelbar nach der Transplantation, wodurch Haplo-HSZT machbar wird; es scheint viele der Hindernisse zu überwinden, die in der Vergangenheit mit einer haploidentischen Spendertransplantation verbunden waren, Nachteile wie hohe Raten der Transplantatabstoßung, transplantationsbedingte Mortalität, Infektionen nach der Transplantation (Bashey und Solomon 2014; Fitzhugh et al. 2017), fördert einen therapeutischen Nutzen von Graft-versus-Leukämie (GVL) mit verbessertem Überleben (Maziarz und Slater 2021; Sano et al. 2021), auch wenn weiterhin ein höheres Risiko für akute und chronische GvHR besteht und eine verlängerte GvHR-Prophylaxe erforderlich ist (Bertaina et al. 2017).
- Eine haploidentische Transplantation mit Depletion von T-Lymphozyten existiert bei aggressiven und schweren immundepletierenden Konditionierungsregimes, gefolgt von einer Infusion von Mega-Dosen hochgereinigten PBSZ, daher besteht kein Bedarf für eine weitere immunsuppressive Behandlung nach der Transplantation, aber es gibt eine verlängerte T-Zell-Regeneration, es sind spezielle Labore erforderlich und es entstehen höhere Kosten als bei einer konventionellen, nicht manipulierten HSZT (Bashey und Solomon, 2014; Bertaina et al. 2017; Aversa et al. 2019).

2.2.2.5 Syngene Transplantation

Syngen ist eine Art Transplantation, bei der der Spender der eineiige Zwilling des Empfängers und genetisch identisch mit dem Patienten ist. Es gibt keinen immunologischen Konflikt wie GvHR (Graft vs. Host Reaktion) (siehe Kap. 12), aber gleichzeitig keinen positiven GVL (Graft vs. Leukaemia)-Effekt (Mackall et al. 2009).

(Siehe Kap. 10 und 12 für HSZT-Komplikationen.)

2.3 Die Stammzellquellen

HSZ kann aus dem KM, PBSZ nach Mobilisierung und aus Nabelschnurblut isoliert werden (Maziarz und Slater 2021).

HSZ sind in der Lage, alle hämatopoetischen und lymphozytären Populationen erneut zu besiedeln und gleichzeitig die Fähigkeit zur Selbstregeneration beizubehalten, was eine langfristige immunologische und hämatopoetische Lebensfähigkeit gewährleistet (Carreras et al. 2019; Maziarz und Slater 2021).

Die Wahl der Stammzelle hängt von der Zugänglichkeit zum Spender, der Krankheitsdiagnose, der Dringlichkeit für die Transplantation und der Präferenz des Zentrums ab (Elfeky et al. 2019).

2.3.1 Periphere Blutstammzellen

PBSZ werden zunehmend sowohl bei auto- als auch bei allo-HSZT eingesetzt. Die Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen in das periphere Blut kann durch die Gabe von Wachstumsfaktoren wie G-CSF und/oder myelosuppressiver Chemotherapie erreicht werden (Carreras et al. 2019).

Ein Vorteil der mit PBSZ durchgeführten HSZT ist eine relativ schnelle Erholung der Hämatopoese im Vergleich zum KM. Sie erhöht das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei hämatologischen bösartigen Krankheiten mit hohem Risiko. Der Nachteil ist ein erhöhtes Risiko für chronische GvHR bei der allogenen HSZT aufgrund einer erhöhten Anzahl von zirkulierenden T-Zellen (Maziarz 2015).

2.3.2 Knochenmark

KM wird traditionell aus dem hinteren Beckenkamm unter Allgemein- oder Epiduralanästhesie in einem Operationsraum entnommen, in dem ausgebildete Hämatologen oder Chirurgen mit Aspirationsnadeln Stammzellen und Blut direkt aus der Knochenmarkhöhle im bilateralen hinteren Beckenkammbereich entnehmen.

Die HSZT mit KM führt im Vergleich zur PBSZ-Quelle zu weniger cGvHR, hat aber den Nachteil eines langsameren Neutrophilen- und Thrombozyten-Anwachsens (Maziarz 2015). KM ist die am häufigsten verwendete Quelle bei Kindern.

2.3.3 Nabelschnurblut

Nabelschnurblutzellen werden unmittelbar nach der Geburt aus der Nabelschnur entnommen und kryokonserviert, im Allgemeinen jedoch vor der

Ablösung der Plazenta, um Gerinnsel zu vermeiden (Demiriz et al. 2012). Sie wurden sowohl bei verwandten als auch bei nicht verwandten HLA-übereinstimmenden und HLA-inkompatiblen allogenen Transplantationen bei Kindern und Erwachsenen verwendet (Demiriz et al. 2012; Carreras et al. 2019). Der Vorteil ist ein niedrigeres Kriterium für eine Übereinstimmung (eine 4/6 Übereinstimmung ist akzeptabel), was die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine geeignete Nabelschnur oder Nabelschnüre innerhalb von wenigen Tagen zu finden. Häufig wird eine geringere GvHR beobachtet. Ein wesentlicher Nachteil ist häufig ein langsames Anwachsen im Vergleich zu KM und peripheren PBSZ und erhöhte Infektionskomplikationen aufgrund der langsamen Rate der hämatopoetischen Genesung (Maziarz und Slater 2021) (siehe Kap. 3 und 5).

2.3.4 HSZT-Phasen

2.3.4.1 Neutropenische Phase

Neutropenie tritt auf, wenn die absolute Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³ beträgt. Nach der Chemotherapie sinkt das Blutbild und die Dauer der neutropenischen Phase hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z. B. der Quelle der Zellen, der Art der Transplantation und dem Konditionierungsregime, was sowohl die kurz- als auch die langfristige Wiederherstellung der Immunabwehr beeinflusst (Carreras et al. 2019). Die Genesung der Neutrophilen erfolgt bei PBSZ (12–19 Tage) und KM (15–23 Tage) schneller als bei Einzel-CB (20–30 Tage) (siehe Kap. 14).

Während dieses Zeitraums können verschiedene Komplikationen auftreten, wie z. B.:

Erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund eines nicht funktionierenden Immunsystems. Eine Infektion nach einer HSZT ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden, daher ist die Vorbeugung entscheidend, um die Ergebnisse zu verbessern (Duarte et al. 2019) (siehe Kap. 10).

- Blutungen aufgrund von Thrombozytopenie (Thrombozyten erholen sich nach der Transplantation nur langsam).
- Müdigkeit, verursacht durch die Abnahme des Hämoglobinspiegels.
- Schmerzen wegen Mukositis.

Ernährung. Die orale Nahrungsaufnahme ist in der Regel aufgrund der oralen Mukositis, die viele Patienten entwickeln, und der anhaltenden Übelkeit nach der Konditionierung,

stark reduziert. Wenn die orale Nahrungsaufnahme reduziert ist und der Body-Mass-Index abnimmt, kann eine totale enterale/parenterale Ernährung insbesondere für Kinder bereitgestellt werden (siehe Kap. 10 und 11).

2.4 Indikationen für HSZ-Transplantation

Die Anwendung von Konditionierungsregimes mit reduzierter Toxizität, eine bessere Infektionsüberwachung und -behandlung, empfindlichere, molekularbasierte Gewebetypisierungstechniken und Fortschritte in der unterstützenden Versorgung haben die Sicherheit und Wirksamkeit von HSZT verbessert. Mit der Verbesserung der Ergebnisse von HSZT hat die Anzahl der nicht bösartigen Krankheiten, die mit HSZT behandelt wurden, weiter zugenommen (Bertaina et al. 2017).

Die Patientenbeurteilung für ein Transplantationsverfahren ist komplex und umfasst mehrere Faktoren wie den allgemeinen Gesundheitszustand und Performance-Status des Patienten, Komorbiditäten, Krankheitsrisiko/-status (z. B. Remissionsstatus und Ansprechen auf die Behandlung), Transplantat- und Spenderquelle. Beispielsweise ist eine autologe Transplantation bei Krankheiten wie CML oder Myelodysplasie, bei denen normale HSZ nicht entnommen werden können, nicht sinnvoll (Rowley 2013).

Die Indikationen für eine Transplantation basieren auf der besten verfügbaren Evidenz aus klinischen Studien oder, wenn keine klinischen Studien verfügbar sind, aus den Forschungsprioritäten der einzelnen Zentren, der lokalen Expertise, der Kostenüberlegungen und der Einfachheit des Zugangs zu bestimmten Transplantationsmodalitäten (Majhail et al. 2015; Duarte et al. 2019). Der HSZT-Spezialist entscheidet, ob eine Transplantation als Option für die Konsolidierung der Krankheit in Betracht gezogen werden sollte, aber die endgültige Entscheidung wird in Zusammenarbeit mit dem Patienten getroffen (Maziarz und Slater 2021).

Es gab große Veränderungen bei den Indikationen, wie z. B. das Auftauchen und der Rückgang von autologen HSZT bei einigen soliden Tumoren oder der allogenen HSZT bei chronisch-myeloischer Leukämie (CML), und auch bei der Technologie, wie z. B. der Wechsel von Knochenmark zu peripheren Blut, die rasche Zunahme der Verwendung von nicht verwandten Spendern und die Einführung der Behandlung mit verringerter

Intensität. Es ist klar, dass eine gewisse Anleitung für Transplantationsteams, Krankenhausverwalter, Gesundheitsdienstleister und auch Patienten erforderlich ist. (Apperley et al. 2012).

Die HSZT-Indikationen sind bei Kindern und Erwachsenen nicht gleich (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1 ist ein Schema der wichtigsten Indikationen für autologe und allogene Transplantationen, das die Empfehlungen für MMAD, einschließlich CB, haploidentische und MMUD, in einer einzigen Kategorie zusammenfasst, getrennt von gut kompatiblen verwandten und nicht verwandten Spendern (Duarte et al. 2019).

2.4.1 Indikationen für autologe HSZT

Die meisten autologen Transplantationen werden bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom und Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt. Die auto-HSZT bleibt die Standardbehandlung bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom mit chemosensitivem Rezidiv bei erster autologer Therapie, während bei chemosensitivem Rezidiv nach Versagen einer vorherigen auto-Transplantation eine allo-HSZT in Betracht gezogen werden sollte, und bei chemosensitivem Rezidiv von diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom (*Diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nach Erstlinientherapie.

Die auto-HSZT ist die Standardbehandlung bei neu diagnostizierten Patienten mit multiplem Myelom (MM), aber Alter und allgemeiner Gesundheitszustand sollten berücksichtigt werden. Es hat sich gezeigt, dass eine doppelte auto-Transplantation einer einzelnen autologen HSZT überlegen ist. Immunmodulatorische Medikamente und Bortezomib vor der Transplantation haben dazu geführt, dass sie als Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien nach autologer HSZT eingesetzt werden und eine alternative Option für diese Patienten sein können; vor kurzem hat sich auch die allogene HSZT mit Cyclophosphamid nach erfolgter Transplantation als mögliche Behandlung bei MM erwiesen, aber Rezidive sind immer noch ein Problem.

Autolog ist auch eine Konsolidierungsbehandlung bei FL mit chemosensitiver hochgradiger Transformation.

Bei einigen Indikationen, darunter Multiple Sklerose (MS), systemische Sklerose (SS), Morbus Crohn und systemischer Lupus erythematoses (SLE), gibt es eine größere Evidenzbasis für die autologe HSZT, während die allogene HSZT in der Pädiatrie eingesetzt wurde.

Tabelle 2.1 Indikation für Transplantation: Behandlungsstandard (S); klinische Option (CO); Entwicklung (D); MMAD-inkompatible alternative Spender, MSD-kompatibler Geschwister-Spender, MUD gut kompatibel, nicht verwandter Spender

Krankheit Leukämien	Krankheitsstatus	Erwachsene				Pädiatrisch			
		MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
AML (akute myeloische Leukämie)	CR1 (günstiges Risiko und MRD+)	CO	CO	CO					
	CR1 (mittleres Risiko)	S	CO	CO	CO				
	CR1 (unerwünschtes Risiko)	S	S	S					
	CR1 (hohes und sehr hohes Risiko)					S	S	CO	CO
	CR2	S	S	S	CO	S	S	CO	CO
	> CR2					S	S	CO	CO
	APL molekulare CR2	S	CO		S				
	Rezidivierend oder refraktär	CO	CO	CO					
ALL (akute lymphoblastische Leukämie)	Ph (-), CR1 (hohes Risiko)	S	S	CO					
	Ph (+), CR1 (MRD-)	S	S	CO	CO				
	Ph (+), CR1 (MRD+)	S	S	S					
	CR2	S	S	S					
	Rezidivierend oder refraktär	CO	CO	CO					
CML (chronische myeloische Leukämie)	Erste CP, Versagen der Zweit- oder Drittlinientherapie TKI/beschleunigte Phase, Blastenkrise oder > erste CP	S	S	CO	CO				
	Erste CP, Versagen von Zweit- oder Drittlinien-TKI					S	S	CO	CO
	Beschleunigte Phase, Blastenkrise oder > erste CP					S	S	CO	CO
Myelofibrose	Primär oder sekundär mit einem mittleren oder hohen DIPSS-Score	S	S	S					
	Fortgeschrittenere Stadien	S	S	S					
MDS (myelodysplastische Syndrome)									
MDS und JMML (juvenile myelomonozytäre Leukämie)									
CLL (chronische lymphatische Leukämie)	Krankheit mit geringem Risiko, nicht transformiert	S	S	CO		S	S	CO	
Lymphoide bösartige Krankheiten									
DLBCL (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)	Chemosensitives Rezidiv, \geq CR2	CO	CO	D	S				
	Chemosensitives Rezidiv nach auto- HSZT-Versagen	S	S	CO					
	Refraktäre Krankheit	CO	CO	CO	CO				

FL (follikuläres Lymphom)	Primäres ZNS-Lymphom					S			
	Chemosensitives Rezidiv, \geq CR2	CO	CO			S			
	\geq CR2 nach auto-HSZT-Versagen	S	S	D					
	Refraktär	CO	CO	CO					
MCL (Mantelzell-Lymphom)	CR1					S			
	CR/PR > 1, keine vorherige auto-HSZT	CO	CO	D		S			
	Refraktär	CO	CO	D					
WM (Waldenström-Makroglobulinämie)	Krankheit mit geringem Risiko	CO	CO	D					
	Chemosensitives Rezidiv, \geq CR2	CO	CO			CO			
PTZL	CR1	CO	CO			CO			
	Chemosensitives Rezidiv, \geq CR2	S	S	CO		CO			
	Refraktär	CO	CO	CO					
Primäres CTCL (kutanes T-Zell-Lymphom)	EORTC/ISCL-Stadien IIB-IV (fortgeschritten)	CO	CO	D					
NHL (Non-Hodgkin-Lymphom)	CR1 (hohes Risiko)					S	S	CO	CO
	CR2								
HL (Hodgkin-Lymphom)	Chemosensitives Rezidiv, keine vorherige auto-HSZT	D	D			S			
	Chemosensitives Rezidiv nach vorheriger auto-HSZT	S	S	CO		CO			
	Refraktär	D	D	D		CO			
MM (multiples Myelom)	Erstes Rezidiv, CR2	CO	CO			CO	CO	CO	S
	Standardrisiko vorab	S	S	CO		S			
	Hohes Risiko vorab	CO	CO	CO		S			
	Chemosensitives Rezidiv, vorherige auto-HSZT	CO	CO			S			
AL (Amyloidose)		CO	CO			CO			
Andere Krankheiten									
Erworbene SAA (schwere aplastische Anämie) und AA (aplastische Anämie)/PNH (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)	Neu diagnostiziert	S	CO			S	S	CO	CO
Konstitutionelle SAA (schwere aplastische Anämie)/IBMFS-Syndrome der angeborenen Knochenmarkinsuffizienz	Rezidiviert/refraktär	S	S	CO					
Brustkrebs/Karzinom	Adjuvantes hohes Risiko, HER2-negativ	S	S	CO		S	S	CO	CO

(Fortsetzung)

Tabelle 2.1 (Fortsetzung)

Krankheit		Erwachsene				Pädiatrisch			
		MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
Krankheitsstatus		D	D		D/CO				
Metastasierend, chemosensitiv					CO				
Zweitlinie, hohes Risiko					CO				
Primär refraktär, zweites und weiteres Rezidiv					S				
MS (Multiple Sklerose)						CO	CO	CO	CO
	Hochaktive RR-MS mit DMT-Fehler	D			S				
	Progressive MS mit AIC und aggressive MS	D			CO				
Systemische Sklerose		D			S				
SLE (systemischer Lupus erythematoses)		D			CO				
Morbus Crohn		D	D		CO				
Rheumatoide Arthritis		D		D	CO				
JIA (juvenile idiopathische Arthritis)		CO	CO		CO				
Monogene AD		CO	CO		CO				
Vaskulitis/PM-DM (Polymyositis-Dermatomyositis)						CO			
Autoimmunzytopenien		CO	CO		CO				
Neuromyelitis optica		D	D		CO				
CIDP (chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie), MG (Myasthenia gravis) und SPS (Stiff- Person-Syndrom)									
RCD (refraktäre Zöliakie) Typ II									
Primäre ID (Immunschwäche)		CO	CO		CO				
	Schwere kombinierte ID					S	S	S	
	Andere primäre ID					S	S	CO	
MPS (Mukopolysaccharidose)						S	S	CO	
	MPS-IH-Morbus Hurler					CO	CO	CO	
	MPS-VI-Maroteaux-Lamy					S	CO	CO	
Thalassämie und SCD (Sichelzellerkrankheit) (hohes Risiko)						S	CO	CO	
Osteopetrose						S	S	S	
Sarkom						D	D	D	S
	Ewing-Sarkom (hohes Risiko oder > CR1)								
	Weichteilsarkom (hohes Risiko oder > CR1)					D	D	D	CO

Neuroblastom	Hohes Risiko oder > CR1								CO	CO	D	S
Hirntumore												CO
Wilms-Tumor	> CR1											CO
AK (Autoimmunkrankheiten)	Einschließlich monogener AD								CO	CO	CO	CO

A/C aktive entzündliche Komponente, *APL* akute Promyelozytenleukämie, *ZNS*-Zentralnervensystem, *CP* chronische Phase, *CR1*, 2. 3 erste, zweite, dritte komplette Remission, *D/PSS* Dynamic International Prognostic Score System, *DMT* krankheitsmodifizierende Behandlungen, konstitutionelle SAA (einschließlich Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan-Anämie, andere angeborene Knochenmarkinsuffizienz-Syndrome (IBMFS) und andere), *IP/* International Prognostic Index, *M/RD* minimale Resterkrankung, *PR* partielle Remission, *RR-MS* schubförmig-rezitierende Multiple Sklerose, *TKL*-Tyrosinkinase-Inhibitoren
 Nach: Duarte RF et al. Indikationen für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation bei hämatologischen Krankheiten, soliden Tumoren und Immunkrankheiten: aktuelle Praxis in Europa, 2019

Unter den soliden Tumoren ist die autologe HSZT der Goldstandard bei erwachsenen Patienten mit refraktärem primärem Keimzelltumor und bei Hochrisiko-Neuroblastomen in der Pädiatrie (Duarte et al. 2019). Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter und der häufigste im ersten Lebensjahr (Tolbert und Matthay 2018). Bei Kindern mit Hochrisiko-Neuroblastom ist die Konsolidierung durch eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) ein wichtiger Bestandteil der Erstlinien-Therapie (Meaghan Granger et al. 2021).

Eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann bei ausgewählten Patienten mit Ewing-Sarkom und Medulloblastom als potenzielle klinische Option angesehen werden (Duarte et al. 2019). Für weitere Informationen zur HSZT bei nicht bösartiger pädiatrischer Indikation siehe Abschnitt. 2.5.

2.4.2 Indikationen für allogene HSZT

Die überwiegende Mehrheit der allogenen Transplantationen wird bei bösartigen hämatologischen Krankheiten durchgeführt (Epperla et al. 2018).

Erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), Hodgkin-Lymphom (HL) und T-Zell-Lymphomen sollten je nach Risikokategorie, kompletter Remission (CR), früheren Behandlungen und messbarer Resterkrankung (MRD) immer für eine Allo- oder Auto-HSZT in Betracht gezogen werden. Eine allogene Transplantation wird bei AML-Patienten mit günstigem Risiko nicht empfohlen, während dies die bevorzugte Option bei AML mit CR2 und darüber hinaus ist.

Die allo-HSZT ist die Standardbehandlung bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit hohem Risiko, selbst wenn der Einsatz von CART-Programmen die Behandlung fortgeschrittener Formen von ALL revolutioniert. Die HSZT ist nach wie vor die Standardbehandlung bei Kindern mit CR1 ALL, die ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten der Leukämie aufweisen, sowie für Kinder, bei denen ein hohes Risiko für ein erstes Rezidiv oder mehrere Rezidive besteht (Merli et al. 2019).

Es kann aufgrund der Wirksamkeit der Erstlinientherapie mit Tyrosinkinasehemmern (TKI) wie Dasatinib, Nilotinib oder Ibrutinib nicht als

Erstlinienbehandlung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) empfohlen werden.

Die allo-HSZT ist derzeit die einzige potenzielle kurative Option bei Patienten mit myeloproliferativen Krankheiten und gilt als Behandlung der Wahl bei erwachsenen Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), insbesondere vor der Progression zu AML, dank MUD, MMAD und Behandlung mit verringerter Intensität (RIC). Bei pädiatrischer AML beschränkt die derzeitige Praxis den Einsatz von HSZT bei CR1 nur auf AML-Patienten mit Hochrisikomerkmale (HR) sowie sekundärer AML oder AML, die sich aus MDS entwickelt. Es besteht allgemeiner Konsens darüber, dass Standardrisikopatienten nicht bei CR1 transplantiert werden sollten, sondern erst nach dem ersten Rezidiv und dem Erreichen einer zweiten vollständigen Remission. Bei rezidivierender AML bietet die allogene HSZT die beste Heilungschance, idealerweise nach Erreichen einer zweiten CR (Algeri et al. 2021).

Eine allogene HSZT ist bei mehreren verschiedenen Arten von Lymphomen wie diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit Rezidiv nach autologer HSZT oder bei chemorefraktärer Krankheit indiziert.

Eine allo-HSZT nach Versagen der Ibrutinib-Behandlung kann eine Option bei Mantelzell-Lymphom (MCL) und bei follikulärem Lymphom (FL) mit chemosensitivem Rezidiv nach autologer HSZT sein.

Bei nicht bösartigen Krankheiten ist die allo-HSZT von einem HLA-identischen Geschwister die Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten, während ein MUD als Erstlinientherapie bei jungen Patienten (< 18) mit erworbener schwerer aplastischer Anämie (SAA) in Frage kommt. Ein MMAD kann in Betracht gezogen werden, wenn eine immunsuppressive Therapie bei jungen Patienten bis zu 20 Jahren nicht anspricht und kein MSD oder MUD verfügbar ist. Sie ist die einzige Behandlung bei konstitutioneller SAA wie die Fanconi-Anämie.

Die allogene HSZT hat den natürlichen Verlauf mehrerer lebensbedrohlicher oder schwächerer nicht bösartiger Krankheiten wie primäre Immundefekte (PIDs), Syndrome des Knochenmarkversagens und Hämoglobinopathien komplett revolutioniert. (Duarte et al. 2019; Epperla et al. 2018).

2.5 Indikationen für Transplantation bei nicht bösartigen Krankheiten (bei Kindern)

Mehr als 20 % der allogenen HSZT werden bei Patienten unter 20 Jahren durchgeführt. Allerdings wird bei Kindern mindestens ein Drittel der HSZTs für seltene Indikationen durchgeführt (Sureda et al. 2015b). Eine allogene HSZT kann mehrere nicht bösartige Krankheiten bei Kindern heilen.

2.5.1 Transplantation bei angeborenen Immunfehlern

Angeborene Immunstörungen (*Inborn Errors of Immunity*, IEI) sind eine Gruppe seltener, heterogener genetischer Störungen (Lankester et al. 2021), die durch eine defekte oder beeinträchtigte angeborene oder adaptive Immunität gekennzeichnet sind. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) sind die schwersten, die zum Tod im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit führen, sofern sie nicht angemessen behandelt werden (Sureda et al. 2015b).

2.5.2 Schwere kombinierte Immundefekte

Schwere kombinierte Immundefekte (*Severe Combined Immunodeficiencies*, SCID) sind eine genetisch heterogene Gruppe seltener erblicher Defekte, die durch schwerwiegende Anomalien der Entwicklung und Funktion des Immunsystems (Gaspar et al. 2013; Gennery 2015) mit beeinträchtigter T-Lymphozytendifferenzierung gekennzeichnet sind. (Lankester et al. 2021). Die meisten Gendefekte, die für SCID verantwortlich sind, werden autosomal rezessiv vererbt und treten daher häufiger bei Kindern blutsverwandter Eltern auf. (Rivers und Gaspar 2015). Die Inzidenz von SCID variiert je nach ethnischer Zugehörigkeit (Booth et al. 2016). Die verschiedenen Formen von SCID können unterschiedliche Muster der Lymphozytenentwicklung aufweisen. Fast alle SCIDs haben keine T-Zellen, werden aber durch das Vorhandensein oder Fehlen von B- und NK-Zellen weiter unterteilt (Rivers und Gaspar 2015; Booth et al. 2016). Wenn sie nicht

im Rahmen eines Neugeborenen-Screening-Programms oder bei einer informativen Familienanamnese entdeckt werden (Lankester et al. 2021), treten bei Patienten mit SCID in der Regel im frühen Säuglingsalter wiederkehrende, schwere oder opportunistische Infektionen auf. Mehrere Pathogene können koexistieren, und eine opportunistische Infektion, zum Beispiel mit *Pneumocystis jirovecii*, kommt häufig vor. (Gennery 2015). Dies kann auch mit einer Wachstumsstörung mit anhaltender Diarrhöe und anhaltendem Mundsoor einhergehen. Säuglinge mit Lymphopenie sollten weiter untersucht werden (Rivers und Gaspar 2015).

Der Schweregrad der klinischen und immunologischen Situation erfordert eine sofortige Intervention, und für die meisten Patienten ist die einzige kurative Behandlung eine allogene HSZT (Gaspar et al. 2013; Gennery 2015). Bei einigen spezifischen genetischen Subtypen stehen eine Gentherapie und eine Enzymersatztherapie zur Verfügung (Gennery 2015). Das Ziel der HSZT bei Patienten mit SCID ist die Bereitstellung einer normalen Hämatopoese, die die Korrektur des Immundefekts ermöglicht. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, mögliche langfristige Auswirkungen der Behandlung zu minimieren, aber eine effektive langfristige Immunfunktion zu etablieren (Gennery 2015). Sobald die Diagnose einer SCID gestellt wurde, besteht die Dringlichkeit, einen geeigneten Spender zu finden (Gaspar et al. 2013) und mit der Transplantation zu beginnen. Faktoren, die die Prognose beeinflussen, sind das Alter, die Art der SCID und der klinische Zustand zum Zeitpunkt der Diagnose, insbesondere das Vorliegen einer Infektion und der Grad der HLA-Übereinstimmung mit dem Spender (Sureda et al. 2015b).

2.5.3 Andere angeborene Immunstörungen als SCID

Die drei häufigeren Nicht-SCID-IEI-Krankheiten sind:

1. Patienten mit chronischer granulomatöser Krankheit (CGD) haben eine verminderte Fähigkeit der Phagozyten (insbesondere der Neutrophilen), bakterielle und pilzliche Krankheitserreger abzutöten.
2. Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) ist eine X-chromosomale Immunschwäche, die durch

Mutationen im WAS-Gen verursacht wird und sich durch Thrombozytopenie, Ekzeme und Immunschwäche äußert.

3. Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist eine lebensbedrohliche Krankheit mit schwerer Hyperentzündung, die durch eine unkontrollierte Vermehrung von aktivierten Lymphozyten und Makrophagen verursacht wird. (Booth et al. 2016).

2.5.3.1 Konditionierung

Über den besten Behandlungsansatz wird noch diskutiert. Die verschiedenen Zentren verwenden eine Vielzahl von Konditionierungsmethoden (Booth et al. 2016). Die EBMT/ESID (European Society for Immunodeficiencies) haben 2021 aktualisierte Leitlinien für die HSZT bei IEI veröffentlicht. Sie empfehlen, dass, wann immer möglich, das individuelle Transplantationsprotokoll diesen Leitlinien folgen sollte (Lankester et al. 2021). Bei Vorliegen eines HLA-identischen Familienspenders kann eine HSZT bei bestimmten SCID-Typen (insbesondere bei Patienten ohne NK-Zellen) ohne Konditionierungsregime durchgeführt werden. Bei diesen Patienten kann die Wiederherstellung von Spender-T-Zellen (und gelegentlich auch von B-Zellen) erfolgen, wodurch möglicherweise kurz- und langfristige Toxizitäten vermieden werden (Dvorak et al. 2014; Gennery 2015; Sureda et al. 2015b). Eine umfassende Konditionierung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer myeloischen Transplantation, der Thymusproduktion und der Unabhängigkeit von Ig bei SCID-Patienten. Daher wird die Konditionierung in den meisten Fällen als Standard empfohlen. Wenn der Zustand des Patienten eine Chemotherapie nicht zulässt, kann eine unkonditionierte Rettungsinfusion durchgeführt werden, wobei das Risiko einer fehlenden Wiederherstellung von B-Zellen, eines Rückgangs der Thymopoese im Laufe der Zeit und das hohe Risiko eines Transplantatversagens bei T-B-NK+ SCID besteht. In diesen Fällen benötigt der Patient möglicherweise eine zweite Transplantation mit Konditionierung, wenn er sich erholt hat und keine Anzeichen einer dauerhaften Wiederherstellung der Immunabwehr vorliegen (Lankester et al. 2021).

Im Gegensatz zu SCID-Krankheiten erfordert eine HSZT bei nicht-SCID-IEI immer eine Konditionierungstherapie. Im Laufe der Jahre wurde der Einsatz von Behandlungen mit verringerter Intensität untersucht, um akute und späte Auswirkungen zu reduzieren (Booth et al. 2016; Lankester et al. 2021).

2.5.3.2 Ergebnisse

In den letzten Jahren haben sich die Ergebnisse der HSZT erheblich verbessert, so dass die Gesamtüberlebensrate unter optimalen Bedingungen jetzt bei fast 90 % liegt. (Gennery 2015). Dies ist höchstwahrscheinlich auf eine frühere Diagnose, eine verbesserte unterstützende Behandlung, einschließlich der Einleitung einer Bakterien- und Pilzprophylaxe, und eine frühzeitige Überweisung zu einer HSZT zurückzuführen. (Booth et al. 2016). Bei vielen Patienten mit IEI ist ein partieller Spenderchimärismus ausreichend, um eine Heilung zu induzieren, wenn die betroffene Empfängerzelllinie vollständig oder teilweise durch Spenderzellen ersetzt wird, obwohl ein vollständiger Spenderchimärismus bei einigen Krankheiten am besten ist (Gennery 2015). Pai et al. berichteten über die Ergebnisse von 240 Säuglingen, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 an 25 Zentren in den USA eine SCID-Transplantation erhielten. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren betrug 74 %; die meisten Todesfälle traten innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auf und waren auf Infektionen (39 %) oder pulmonale Komplikationen (37 %) zurückzuführen. Die Mortalität war bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine aktive Infektion hatten, erhöht.

2.5.4 Neugeborenen-Screening

Das Neugeborenen-Screening (NBS) auf SCID wurde erstmals in den Vereinigten Staaten eingeführt. Programme wurden jetzt in einer Reihe von Ländern weltweit eingeführt, darunter eine wachsende Anzahl von europäischen Ländern (Elliman und Gennery 2021). NBS-Tests ermöglichen die Identifizierung von Säuglingen mit lebensbedrohlichen Krankheiten, die kurz nach der Geburt eine frühzeitige Intervention erfordern (Gizewska et al. 2020). Dies wird das Ergebnis für SCID-Patienten signifikant verbessern und einen schnellen Wechsel zur kurativen Therapie ermöglichen, bevor Symptome und Infektionen auftreten (Gaspar et al. 2013; Booth et al. 2016). Die Erkennung von SCID bei der Geburt ermöglicht einen sofortigen Schutz durch prophylaktische Immunglobulinsubstitution und Antibiotika, sodass die Kinder bis zu einem endgültigen Eingriff vor Infektionen geschützt sind (Gaspar et al. 2013). Das Screening basiert auf einem qPCR-Assay für T-Zell-Rezeptor-Exzisionskreise (TRECs), der mit dem bereits im Rahmen des

universellen Neugeborenen Screenings auf andere Erbkrankheiten durchgeführten Guthrie-Bluttest durchgeführt werden kann. TREC-Spiegel sind im Wesentlichen ein Marker für die Thymusproduktion und ihre Spiegel sind bei SCID und bei einer Reihe anderer Krankheiten stark reduziert. Wenn niedrige TREC-Spiegel festgestellt werden, wird der Test wiederholt, bevor der Patient zur weiteren immunologischen Beurteilung einbestellt wird (Booth et al. 2016).

Die optimale Art und Weise, bei den durch NBS-Programme identifizierten Säuglingen eine Transplantation zu erreichen, muss noch bestimmt werden (Booth et al. 2016). Nach der Diagnose einer SCID besteht ein dringender Bedarf, einen geeigneten Spender zu identifizieren. Die Anwendung von Chemotherapie bei präsymptomatischen Kindern mit SCID ist für Ärzte und Familien schwer zu akzeptieren (Booth et al. 2016) und die Herausforderung besteht darin, das beste Konditionierungsregime für sehr junge Patienten zu bestimmen, um die durch die Chemotherapie verursachte Toxizität zu reduzieren (Haddad und Hoenig 2019).

2.5.5 Vererbte Knochenmarkinsuffizienz

Die vererbten Knochenmarkinsuffizienz-Syndrome (BMF) sind eine seltene Gruppe von Syndromen, die durch eine gestörte Hämatopoese und Krebsprädisposition gekennzeichnet sind. Die meisten vererbten BMF-Syndrome sind auch mit einer Reihe von angeborenen Anomalien verbunden (Mehta et al. 2010). Patienten mit vererbten BMF-Syndromen werden in der Regel identifiziert, wenn sie hämatologische Komplikationen wie schwere Knochenmarkinsuffizienz, myelodysplastisches Syndrom oder akute myeloische Leukämie entwickeln (Alter 2017).

Fanconi-Anämie (FA) ist das häufigste vererbte BMF-Syndrom (Alter 2017; Dufour 2017). Es handelt sich um eine autosomal rezessiv vererbte Störung, die durch eine Vielzahl von angeborenen Anomalien, eine gestörte Blutbildung und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie und bestimmter solider Tumore gekennzeichnet ist. Eine HSZT bei FA ist indiziert, wenn ein Knochenmarkversagen vorliegt. (Tischkowitz und Hodgson 2003). Praktisch alle Patienten mit FA benötigen eine Behandlung mit allogener HSZT (Mehta et al. 2010).

Die Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) ist durch einen erythroiden Defekt, das Vorhandensein von angeborenen Anomalien und eine Krebsprädisposition gekennzeichnet. Das klassische Krankheitsbild von DBA umfasst in der Regel eine Anämie mit im Wesentlichen normaler Neutrophilen- und Thrombozytenzahl bei einem Kind, das jünger als 1 Jahr ist. (Vlachos und Muir 2010). Die HSZT ist derzeit die einzige Option zur Heilung und muss bei Kindern mit Transfusionsabhängigkeit frühzeitig in Betracht gezogen werden (Da Costa et al. 2019).

Dyskeratosis congenita (DC) ist eine Multisystemerkrankung mit einer Störung der Telomerbiologie, die zu sehr kurzen Telomeren führt, die ihre Pathophysiologie untermauern. Knochenmarkinsuffizienz ist ein Schlüsselmerkmal bei DC und die Hauptursache für Mortalität (Barbaro und VEDI 2016). Viele Patienten werden in der Kindheit aufgrund von Thrombozytopenie oder aplastischer Anämie diagnostiziert (Alter 2017). DC ist genetisch heterogen mit X-gebundenen, autosomal dominanten und autosomal rezessiven Subtypen. Die klinischen Merkmale umfassen kutane Manifestationen von abnormer Hautpigmentierung, Nageldystrophie, mukosale Leukoplakie und BMF, Lungenfibrose und Prädisposition für bösartige Krankheiten (Mehta et al. 2010; Alter 2017).

Die kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT) ist eine seltene autosomal rezessive Krankheit, die durch eine schwere Thrombozytopenie bei Geburt aufgrund einer ineffektiven Megakaryozytopoese und Progression zu aplastischer Anämie in den ersten Lebensjahren gekennzeichnet ist (Germeshausen und Ballmaier 2021). HSZT ist weiterhin die einzige bekannte kurative Behandlung bei CAMT (Mehta et al. 2010; Germeshausen und Ballmaier 2021).

2.5.6 Erbkrankheiten: Angeborene Stoffwechselstörungen

Die meisten Stoffwechselerkrankungen, bei denen eine HSZT in Betracht gezogen wird, sind lysosomale Speicherkrankungen, bei denen eine Übertragung von Enzymen von Spender-abgeleiteten Blutzellen in das retikuloendotheliale System und solide Organe erforderlich ist (Sureda et al. 2015b). Diese Gruppe seltener Krankheiten umfasst Mukopolysaccharidose (MPS) in Form des Hurler-Syndroms und Leukodystrophie in

Form einer X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie (X-ALD) und infantiles Krabbe-Syndrom. Der Erfolg der SZT bei Stoffwechselerkrankungen hängt insbesondere vom Grad der Gewebeschädigung ab, die zum Zeitpunkt der Transplantation vorhanden ist, und von der Progressionsrate der Erkrankung (Steward und Jarisch 2005). Patienten, die früh oder in ihrer präsymptomatischen Phase transplantiert werden, erzielen bessere Ergebnisse als Kinder mit fortgeschrittener Krankheit (Chiesa et al. 2016). Liegt eine Schädigung des zentralen Nervensystems vor, ist diese irreversibel und somit eine Kontraindikation für eine Transplantation (Bodelens et al. 2008).

2.5.7 Hämoglobinopathien

In den letzten Jahren wurden zunehmend pädiatrische Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie (TDT) und Sichelzellanämie (SZK) transplantiert (Passweg et al. 2014). Beide Krankheiten sind autosomal-rezessive Krankheiten des Hämoglobins. Die Früherkennung der Krankheiten durch das Neugeborenen-Screening bietet die Möglichkeit, frühzeitig mit einer prophylaktischen Therapie zu beginnen, Organschäden zu verhindern und Morbidität und Mortalität zu reduzieren (Lees et al. 2000; Peters et al. 2012). Bei TDT führt ein Beta-Globin-Defekt zu einer Anämie und daher benötigen Patienten häufige Bluttransfusionen. Die chronische Bluttransfusion beinhaltet die Risiken einer Eisenüberladung und einer allo-Immunsierung, die beide eine strenge Überwachung erfordern. Die Einhaltung der Chelat-Therapie ist wichtig, da die Risiken einer Eisenüberladung wie Kardiomyopathie und Leberzirrhose bestehen (Peters et al. 2012). Die SCD ist durch die sichelförmigen roten Blutkörperchen gekennzeichnet, die zu Gefäßverschluss und vorzeitigem Abbau führen. Bei den Patienten kann es zu Komplikationen wie Anämie, schmerzhaften vaso-okklusiven Krisen, akutem Brustsyndrom und Organschäden kommen. Die unterstützende Behandlung von SCD umfasst die strikte Einhaltung der Medikation, Lebensstilempfehlungen, Überwachung und könnte auch häufige Bluttransfusionen oder Blutaustausch umfassen (Houwing et al. 2019). Trotz verbesserter unterstützender Behandlung sind sowohl TDT als auch SCD Krankheiten, die die Lebens-

qualität und Lebenserwartung stark beeinträchtigen; eine HSZT bietet eine etablierte kurative Option für diese Hämoglobinopathien. TDT-Patienten mit einem verfügbaren HLA-identischen Geschwister sollte eine HSZT frühzeitig angeboten werden, um eine Eisenüberladung und Komplikationen zu verhindern (Angelucci et al. 2014). Falls kein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht, kann ein MUD-Spender in Betracht gezogen werden. Mit Anpassungen der Vorkonditionierung und einer Konditionierung mit verringerter Toxizität haben sich die Ergebnisse nach der HSZT verbessert. Auch die Verwendung von Haplo-Spendern in der TDT mit Post-Cyclophosphamid wird zunehmend eingesetzt und bietet die Möglichkeit einer Heilung mit einfachem Zugang zu einem Spender, wenn kein HLA-identischer oder MUD-Spender zur Verfügung steht (Oikonomopoulou und Gousetis 2021). Eine HSZT bietet auch eine kurative Option für SCD-Patienten. Die Ergebnisse sind hervorragend bei kleinen Kindern, die mit einem HLA-identischen Spender transplantiert wurden. Es wird empfohlen, junge symptomatische SCD-Patienten, die einen HLA-identischen Spender haben, so früh wie möglich zu transplantieren (Angelucci et al. 2014). Wenn kein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht und bei schweren Krankheitssymptomen (Walters et al. 1996), können nach international anerkannten spezifischen Kriterien alternative Spenderquellen in Betracht gezogen werden (Angelucci et al. 2014). Die Sicherheit haploidenter Transplantationen bei SCD wurde durch Anpassungen der Vorkonditionierung, Konditionierung, T-Zell-Depletion nach der HSZT und unterstützende Versorgung verbessert; dennoch bleibt das Transplantatversagen ein Problem (Aydin et al. 2021; Iqbal et al. 2021). Die HSZT wurde bis vor einigen Jahren bei Erwachsenen mit Hämoglobinopathien nur selten durchgeführt; seit Kurzem wird erwachsenen SCD-Patienten mit SCD-Komplikationen eine nicht-myeloablative HSZT angeboten, wenn ein HLA-identischer Spender verfügbar ist (Hsieh et al. 2009). Als Zukunftsperspektive sollte die Gentherapie angeführt werden, die die Möglichkeit bietet, die Patienten mit gentechnisch veränderten autologen Stammzellen zu behandeln, sodass kein Spender benötigt wird und das Risiko einer GvHR entfällt. Insbesondere bei TDT sind Studien vielversprechend (Thompson et al. 2018).

Literaturhinweise

- Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric leukemia. *J Clin Med*. 2021;10:3790. <https://doi.org/10.3390/jcm10173790>.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESHEBMT handbook*; 2012. p. 111, 309, 311.
- Aversa F, Pierini A, Ruggeri L, Martelli MF, Velardi A. The evolution of T cell depleted haploidentical transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:2769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02769>. Published 2019 Nov 27.
- Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Res*. 2017;6:1556. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11952.1>. Published 2017 Aug 24.
- Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:999–1008.
- Bertaina A, Pitisci A, Sinibaldi M, Algeri M. T cell-depleted and T cell-replete HLA-haploidentical stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(1):68–78. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0364-3>. PMID: 28116633.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7th ed. Cham: Springer Open; 2019. p. 49–50–55–69. <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-02278-5>.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813–26.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:834040.
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1526. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953028.
- Elfeky R, Lazareva A, Qasim W, Veys P. Immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation using different stem cell sources. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):735–51. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1612746>.
- Epperla N, Hamadani M, Horowitz MM. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. *Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit*. Cham: Springer; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_7. First Online 07 July 2017 Publisher Name, Springer.
- Fitzhugh CD, Abraham A, Hsieh MM. Alternative donor/unrelated donor transplants for the β -thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1013:123–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_5.
- Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1739–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3541>.
- Gratwohl A. Global perspectives on hematopoietic stem cell transplants (HSCTs). In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. *Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit*. Cham: Springer; 2018. p. 1–11. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_1.
- Mackall, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:457–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>.
- Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Michel R, Berry G, editors. *Pathology of transplantation*. Cham: Springer; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29683-8_10.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giral SA, LeMaistre CF. Indications for autologous and allo-geneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1863–9.
- Maziarz RT. *Blood and marrow transplant handbook*. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. p. 3–11, 29–33.
- Maziarz RT, Slater SS. *Blood and marrow transplant handbook: comprehensive guide for patient care*. Cham: Springer; 2021. p. 1–4, 37–54.
- Meaghan Granger M, Naranjo A, Bagatell R, DuBois SG, McCune JS, Tenney SC, Weiss BD, Mosse YP, Asgharzadeh S, Grupp SA, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Mills D, Shulkin BL, Parisi MT, London WB, Han-Chang J, Panoff J, von Allmen D, Jarzembowski JA, Park JR, Yanik GA. Myeloablative busulfan/melphalan consolidation following induction chemotherapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: Children’s Oncology Group Trial ANBL12P1. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(6):490.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.03.006>. ISSN 2666-6367.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14:94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Michel RP, Berry GJ, editors. *Pathology of transplantation*. Cham: Springer; 2016. p. 401–40.
- Mosaad YM. Immunology of hematopoietic stem cell transplant. *Immunol Investig*. 2014;43:871–3.
- Passweg J, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone*

- Marrow Transplant. 2017;52:811–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.
- Poirel HA, Vanspauwen M, Macq G, et al. Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1434–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.
- Rowley S. Hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. New York: Elsevier; 2013. p. 1020–1.
- Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Waragai T, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effectiveness of T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Front Pediatr.* 2021;9:743294. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.743294>.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M. A Madrigal for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015a;50:1037–56. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>. Published online 23 March 2015.
- Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res.* 2018;372:195–209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>.
- Indikationen für Transplantation bei nicht bösartigen Krankheiten bei Kindern**
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood.* 2017;130(21):2257–64.
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica.* 2014;99(5):811–20.
- Aydin M, Dovern E, Leeflang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, Nur E. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:1004.e1.
- Barbaro P, Vedi A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1152–8.
- Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism. In: Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, Apperley J, editors. *Haematopoietic stem cell transplantation*, 5th. s.l. Paros: ESH EBMT; 2008. p. 544–53.
- Booth C, Silva J, Veys P. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:713–23. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1150177>.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(6):530–5.
- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan Anemia DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA AP-HP, Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris. Hôpital Robert Debré Service d' Hématologie Biologique 48 Boulevard Sérurier Running title; 2019.
- Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 2017;178(1):32–47.
- Dvorak CC, Hassan A, Slattey MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Gungör T, Gabriel M, Blesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:935–43.
- Elliman DAC, Gennery AR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency—coming to a region near you soon. *Clin Exp Immunol.* 2021;205(3):343–5.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2013;122:3749–58.
- Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2]. *F1000Res.* 2015;4:1459. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7013>.
- Germeshausen M, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – not a single disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(2):101286. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101286>.
- Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the polish-German Transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol.* 2020;11:1948.
- Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019;7:481.
- Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, Schols EM, Philipsen JNJ, Tamminga RYJ, van Draat KF, Nur E, Cnossen MH, Beijleveld M, Gerritsma JJ, Hartevelde CL, Heijboer H, Heitink-Polle KMJ, Kerkhoffs JLH, Lankester AC, Makelburg ABU, Mekelenkamp H, Peters M, Rab MAB, Teuben S, Smiers FJ, van Tuijn

- CFJ, Zwagemaker E, S. Consortium. Sick cell disease: clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev.* 2019;37:100580.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2309–17.
- Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, Yassine F, Ayala E, El-Jawahri A, Murthy H, Almohareb F, Hashmi SK, Cappelli B, Alahmari A, Scigliuolo GM, Kassim A, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Systematic review/meta-analysis on efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in sickle cell disease: an international effort on behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):167.e1–2.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Gungör T, Hönic M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001913.
- Mehta P, Locatelli F, Stary J. Bone marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:147–70.
- Oikonomopoulou C, Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2882.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kroger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, Sureda A, Velardi A, Madrigal A. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744–50.
- Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ.* 2012;344:e228.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100:667–72.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child.* 2005;90:1259–63.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal. Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice. *Bone Marrow Transplant.* 2015b;50:1037–56.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, Magrin E, Schiller GJ, Payen E, Semeraro M, Moshous D, Lefrere F, Puy H, Bourget P, Magnani A, Caccavelli L, Diana JS, Suarez F, Monpoux F, Brousse V, Poirot C, Brouzes C, Meritet JF, Pondarré C, Beuzard Y, Chrétien S, Lefebvre T, Teachey DT, Anurathapan U, Ho PJ, von Kalle C, Kletzel M, Vichinsky E, Soni S, Veres G, Negre O, Ross RW, Davidson D, Petrusich A, Sandler L, Asmal M, Hermine O, De Montalembert M, Haccin-Bey-Abina S, Blanche S, Leboulch P, Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1479–93.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003;40:1–10.
- Vlachos A, Muir E. How I treat diamond-blackfan anemia. *Blood.* 2010;116:3715–23.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1996;335(6):369–76.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie dem/den Originalautor(en) und der Quelle einen Link zur Creative-Commons-Lizenz gewähren und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck durch gesetzliche Bestimmungen nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Spenderauswahl

3

Mairéad NíChonghaile

Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) ist die Behandlung der Wahl bei einer Vielzahl von bösartigen und nicht bösartigen Krankheiten. Ziel der HSZT ist es, die Hämatopoese des Patienten durch die eines Spenders zu ersetzen, und eine Voraussetzung dafür ist die Identifizierung eines geeigneten Spenders. Sie ist ein intensiver und anspruchsvoller Prozess und belastet sowohl Empfänger als auch Spender erheblich. Die Wahl des Spenders hat Einfluss auf den Transplantationsprozess von der Planung bis zum Ergebnis. Unabhängig davon, ob es sich um einen verwandten oder nicht verwandten Spender handelt, gibt es eine Reihe von gemeinsamen Aspekten in Bezug auf den Spender, wie z. B. Eignung, Vertraulichkeit, informierte Einwilligung und das Recht, die Einwilligung zu verweigern.

Schlüsselwörter

Eignung · Vertraulichkeit · informierte Einwilligung · Spende · HLA-Abgleich · Spenderauswahl

3.1 Einführung

Die allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) ist die Behandlung der Wahl für eine Vielzahl von bösartigen und nicht

bösartigen Krankheiten. Ziel der HSZT ist es, die Hämatopoese des Patienten durch die eines Spenders zu ersetzen, und eine Voraussetzung dafür ist die Identifizierung eines geeigneten Spenders. Es gibt drei Bedingungen, die erfüllt werden müssen, damit ein Spender als geeignet angesehen wird: Der Spender muss ausreichend kompatibel, gesund und bereit sein, zu spenden (Kisch 2015). Die allogene HSZT ist ein intensiver und anspruchsvoller Prozess und belastet sowohl Empfänger als auch Spender erheblich.

Spender können miteinander verwandt sein oder nicht (Abb. 3.1), der primäre Aspekt ist der Grad der HLA-Kompatibilität des Spenders mit dem Empfänger. Sie gilt als der wichtigste Faktor zur Bestimmung des Gesamterfolgs und der transplantationsbedingten Mortalität (nach Kulkarni und Treleven 2009).

3.2 Humane Leukozyten-Antigene

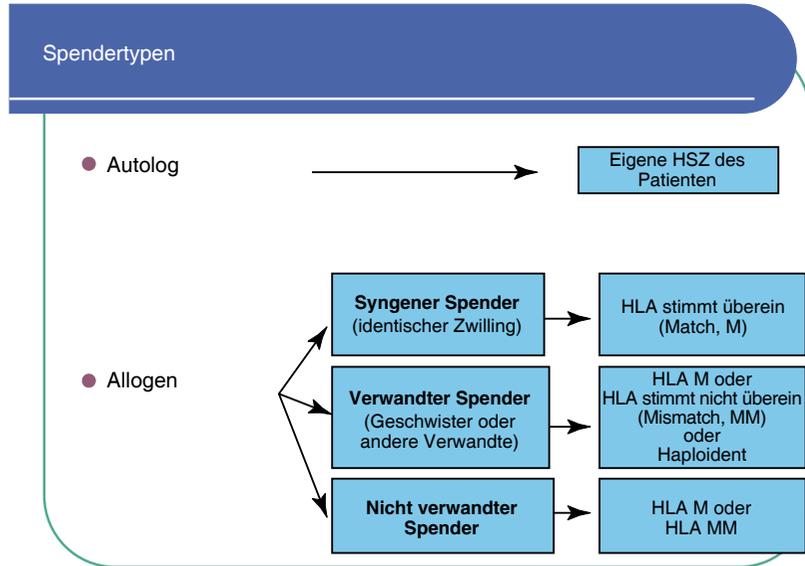
Humane Leukozyten-Antigene (HLA) sind Teil des Haupthistokompatibilitätskomplexes und hoch polymorph. Das bedeutet, dass es beim Menschen viele Variationen des HLA-Typs gibt, die auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 zu finden sind. Die primäre Rolle von HLA-Molekülen besteht darin, den T-Zellen Peptide bereitzustellen, damit diese bei einer Person „fremde“ Partikel erkennen und eliminieren können und außerdem verhindern, Eigenes als fremd anzusehen. Aufgrund der Mendelschen¹ Vererbung von

M. NíChonghaile (✉)
St James's Hospital, Dublin, Irland

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_3

Abb. 3.1
Spendertypen



HLA-Typen sollte man zuerst in der unmittelbaren Familie nach einem potenziellen Spender suchen (Abb. 3.2). Unser HLA-Typ wird von unseren Eltern vererbt – ein Haplotyp von jedem Elternteil führt zu einer Chance von eins zu vier, dass ein Geschwister mit einem anderen übereinstimmt.

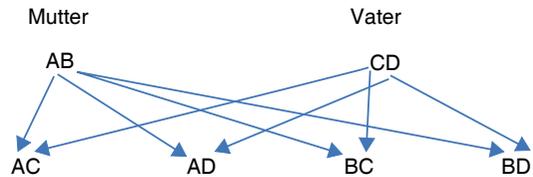


Tabelle 3.1 zeigt die große Vielfalt und Anzahl der identifizierten HLA-Allele (die Variantenformen des Gens). Die HLA-Typisierung kann serologisch oder DNA-basiert sein. Die Mehrheit der HLA-Typisierung ist derzeit jedoch DNA-basiert.

Abb. 3.2 HLA-Typisierung

Tabelle 3.1 Die Anzahl der derzeit benannten HLA-Allele an jedem Locus (April 2011)

HLA-Locus	Anzahl der Klasse-I-Allele	HLA-Locus	Anzahl der Klasse-II-Allele
HLA-A	1601	HLA-DRB	1027
HLA-B	2125	HLA-DQA1	44
HLA-C	1102	HLA-DQB1	153
		HLA-DPA1	32
		HLA-DPB1	149

Tabelle 3.2 zeigt ein Beispiel der für die HLA-Typisierung verwendeten Nomenklatur. Bei der HLA-Typisierung werden Empfänger und Spender auf die HLAs A, B und C (Klasse I-Typisierung) und die HLAs DR, DQ und DP (Klasse II-Typisierung) untersucht. Die verwendete Nomenklatur ist der Genname, gefolgt von einem Sternchen mit einem vierstelligen Allelnamen; die ersten beiden Ziffern zeigen die serologischen Gruppen und die letzten beiden Ziffern die Nummer des Allels innerhalb der Gruppe an.

Übernommen aus dem EBMT-Handbuch 6. Auflage (2012), Seite 76

Wenn wir vom „Matching“ sprechen, beschreiben wir die potenziellen Spender als vollständig übereinstimmend (6/6 innerhalb des familiären Umfelds oder 10/10, wenn sie sich auf einen nicht verwandten Spender beziehen), als

Tabelle 3.2 Ein Beispiel der HLA-Nomenklatur und ihrer Beziehung zu HLA-Typisierungsmethoden

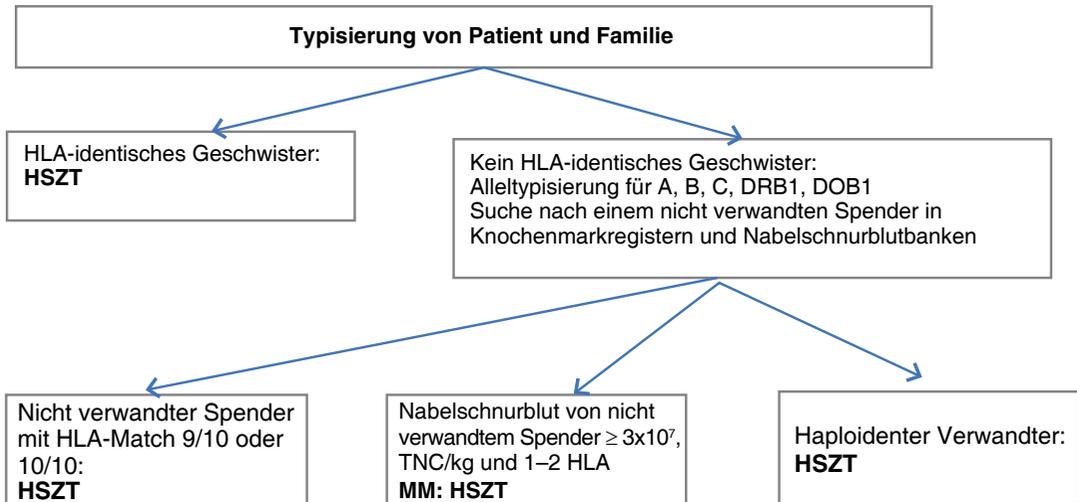
Typisierungsmethode	Nomenklatur
Serologisch	A1
DNA-basiert: Geringe Auflösung	A*01
DNA-basiert: Geringe Auflösung	A*01:01/01:4 N
DNA-basiert: Geringe Auflösung	A*01:01

¹ Bei der Mendelschen Vererbung erbt eine Person zwei Allele, eines von jedem Elternteil. Diese Allele können gleich oder unterschiedlich sein.

Übernommen aus dem EBMT-Handbuch 6. Auflage (2012), Seite 77

Ein- oder Zwei-Antigen-Mismatch oder als Haplotyp-Match (d. h. 3/6 oder 5/10). Das Beispiel unten zeigt einen Patienten und seine potenziellen Geschwister-Spender.

Unten finden Sie eine Liste von Beispielen, in denen der Grad der HLA-Übereinstimmung zwischen Empfänger und potenziellem Spender beschrieben wird.



Übernommen aus dem EBMT-Handbuch 2012, Seite 102

Die Möglichkeit, einen geeigneten Geschwister-Spender zu haben, variiert je nach ethnischer Zugehörigkeit, da die unterschiedlichen HLA-Typen je nach ethnischer Gruppe und Familiengröße variieren. Wenn kein passender Geschwister-Spender zur Verfügung steht, kann eine Suche in den Gruppen freiwilliger, nicht verwandter Spender von BM Donors Worldwide durchgeführt werden. In diesen Datenbanken sind inzwischen mehr als 39 Millionen freiwillige, nicht verwandte Spender und Nabelschnurblutprodukte registriert.

Gragert et al. (2014) veröffentlichten die Wahrscheinlichkeiten, einen geeigneten passenden Spender für einen Empfänger zu identifizieren, der eine allogene HSZT benötigt.

Während eine Person kaukasischen Ursprungs eine relativ gute Chance hat, einen potenziellen Spender zu finden, haben einige ethnische Gruppen eine viel geringere Wahrscheinlichkeit, bei der Suche nach nicht verwandten Spendern einen übereinstimmenden Spender zu finden. Dies hat zu einer Zunahme des Einsatzes alternativer Spender geführt, z. B. haploidente Spender oder alternativer Zellquellen wie Nabelschnurblutstammzellen. Der Einsatz der haploidenten Transplantation mit verbesserter Konditionierung und GVHR-Prophylaxe bedeutet, dass fast alle Patienten das Potenzial eines haploidenten Spenders erhalten werden (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3 Wahrscheinlichkeit der Identifizierung von HLA-übereinstimmenden erwachsenen Spendern und Nabelschnurbluteinheiten

US-amerikanische ethnische Gruppe	Wahrscheinlichkeit der Identifizierung eines erwachsenen Spenders ^a		Wahrscheinlichkeit der Identifizierung einer Nabelschnurbluteinheit für Patienten im Alter von ≥ 20 Jahren ^b			Wahrscheinlichkeit, eine Nabelschnurbluteinheit für Patienten im Alter von < 20 Jahren zu identifizieren		
	8/8 HLA-Match	$\geq 7,8$ HLA-Match	6/6 HLA-Match	$\geq 5/6$ HLA-Match	$\geq 4/6$ HLA-Match	6/6 HLA-Match	$\geq 5/6$ HLA-Match	$\geq 4/6$ HLA-Match
				Prozent				
Weißer Europäer	75	97	17	66	96	38	87	99
Aus dem Nahen Osten oder Nordafrika	46	90	6	46	91	18	75	98
Afroamerikaner	19	76	2	24	81	6	58	95
Afrikaner	18	71	1	23	81	5	56	95
Schwarze Süd- oder Mittelamerikaner	16	66	2	27	82	7	58	96
Schwarze aus der Karibik	19	74	1	24	81	6	58	95
Chinesen	41	88	6	44	91	19	77	98
Koreaner	40	87	5	39	89	17	73	98
Südasiaten	33	84	4	41	90	14	73	98
Japaner	37	87	4	37	88	16	72	97
Philippinisch	40	83	5	42	89	19	76	98
Südostasiatisch	27	76	3	37	89	12	70	98
Vietnamesen	42	84	6	44	89	20	76	98
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	27	72	3	32	84	10	64	96
Mexikaner	37	87	6	45	91	19	75	98
Hispanische Süd- oder Mittelamerikaner	34	80	5	43	90	17	73	98
Hispanier aus der Karibik	40	83	5	40	89	17	71	98
Ureinwohner Nordamerikas	52	91	10	54	93	25	80	99
Ureinwohner Süd- oder Mittelamerikas	49	87	11	53	93	26	79	98
Ureinwohner der Karibik	32	77	4	35	86	14	66	97
Ureinwohner Alaskas	36	83	7	47	91	18	75	98

Gragert et al. 2014.

^a Daten zeigen die Wahrscheinlichkeit, einen erwachsenen, verfügbaren Spender zu finden

^b Daten zeigen die Wahrscheinlichkeit, eine Einheit mit einer angemessenen Zelldosis zu finden

3.3 Eignung für die HLA-Typisierung potenzieller verwandter Spender

Jede Einrichtung hat ihre eigenen Anforderungen hinsichtlich der Eignung für eine HLA-Typisierung, und es sollte eine Richtlinie vor Ort verfügbar sein. Die wichtigsten Auswahlkriterien sind die Bereitschaft, getestet zu werden – das bedeutet noch keine Einwilligung zur Spende – und dass der potenzielle Spender nicht an

Krankheiten leidet, die eine Bedrohung oder ein Risiko für den Empfänger darstellen könnten oder die sich durch das Spendeverfahren an sich verschlimmern könnten. Daher sollten potenzielle Spender, die bereits eine bösartige Erkrankung hatten oder an einer Autoimmunerkrankung leiden, ausgeschlossen oder besonders sorgfältig ausgewählt werden. Relevante Leitlinien finden Sie unter <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations+Main+page>

Geschwister-Spender beteiligen sich aktiv an der Suche nach einer Heilung für ihr Geschwister. Dadurch werden sie jedoch einem invasiven medizinischen Eingriff ausgesetzt, der zu Stress und Ängsten führen kann und sie in eine schwierige Situation bringt. Auch wenn es sich für den Spender und die Familie insgesamt positiv auswirken kann, fühlen sich die Spender oft für das Behandlungsergebnis beim Empfänger verantwortlich.

In Bezug auf nicht verwandte Spender hat jedes Register seine eigenen Einschluss-/Ausschlusskriterien, aber sie befolgen in der Regel den Rat der WMDA (World Marrow Donor Association), auf deren Website umfassende Hinweise zur Spenderergewinnung zu finden sind. Um als freiwilliger Spender in einem Blutstammzellenregister aufgeführt zu werden, müssen Sie:

- Zwischen 18 und 60 Jahre alt sein (Altersgrenzen können je nach Land variieren).
- Bei guter Gesundheit sein.
- Bereit sein, Stammzellen an einen bedürftigen Patienten zu spenden.

Um Nabelschnurblut zu spenden, muss eine zukünftige Mutter in der Regel:

- Über 18 Jahre alt sein.
- Bei guter Gesundheit sein.
- Schwanger sein, ohne Komplikationen.
- Bereits lange vor Einsetzen der Wehen registriert sein.

3.4 Algorithmus der Spenderwahl und -auswahl

Die Wahl des Spenders hängt von vielen Faktoren ab, und mit der jetzt verfügbaren Auswahl an Spenderquellen hat sich die Möglichkeit, eine HSZT anzubieten, auf fast alle Patienten ausgeweitet, die sie benötigen (Apperley et al. 2012).

3.4.1 Spenderauswahl

Die wichtigsten Faktoren bei der Auswahl eines Spenders, ob verwandt oder nicht verwandt, sind:

Den „perfekten“ Spender gibt es nicht – kein aktueller Algorithmus kann garantieren, dass immer ein positives Ergebnis erzielt wird.

3.4.2 HLA-Match

Der wichtigste Faktor für den Erfolg und das Gesamtergebnis ist der Grad der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger.

1. Die meisten Daten legen nahe, dass eine 10/10-Übereinstimmung die beste Wahl ist.
2. In vielen Fällen kann ein 9/10-Match genauso gut sein wie ein 10/10-Match, aber es kommt darauf an, wo die Diskrepanz liegt. Eine Nichtübereinstimmung bei HLA DQB1 hat nachweislich die geringste Wahrscheinlichkeit für ein negatives Ergebnis. Schlechtere Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die Nichtübereinstimmung bei Klasse I liegt. Die Auswahl einer HLA A-, B- oder C-Nichtübereinstimmung sollte auf lokalen Studien und Erfahrungen basieren, da sie bevölkerungs- oder Ethnien abhängig sein kann.
3. Zwei oder mehr Nichtübereinstimmungen werden mit einem schlechteren Ergebnis in Verbindung gebracht (Shaw 2009).

3.4.3 Status in Bezug auf Cytomegalovirus (CMV)

Das Cytomegalovirus (CMV) ist ein weit verbreitetes Virus, das fast jeden infizieren kann. Die meisten Menschen wissen nicht, dass sie CMV haben, weil es selten Symptome verursacht. Wenn Sie jedoch schwanger sind oder ein geschwächtes Immunsystem haben, ist CMV ein Grund zur Sorge. Sobald Sie mit CMV infiziert sind, bleibt das Virus für immer im Körper.

Wenn möglich, sollte das Spender-Empfängerpaar CMV-kompatibel sein, also ein CMV-kompatibler Spender sollte bevorzugt werden, d. h. ein CMV-negativer Spender für einen CMV-negativen Empfänger. Der CMV-Status des Spenders ist bei einem CMV-positiven Empfänger weniger wichtig, aber es gibt einige Hinweise darauf, dass ein CMV-positiver Spender bei einem CMV-positiven Empfänger vorzuziehen ist, da der Patient dadurch vor einer CMV-Infektion geschützt werden kann (Rovira et al. 2012). Die Analyse hat gezeigt, dass eine vorherige CMV-Exposition des Spenders das Risiko einer CMV-Reaktivierung bei CMV-positiven Empfängern signifikant reduziert, da die Immunität gegen CMV mit den Spenderzellen übertragen zu werden scheint und CMV-positive Empfänger vor einer Reaktivierung schützt.

3.4.4 Blutgruppe

Die Nichtübereinstimmung von Blutgruppen ist keine Kontraindikation für eine HSZT. Es gibt widersprüchliche Daten über die Rolle der Nichtübereinstimmung von Blutgruppen in Bezug auf ein Rezidiv nach einer HSZT. Die Mehrheit der Forschungsergebnisse deutet jedoch darauf hin, dass sie das Ergebnis einer HSZT nicht beeinflusst (Kulkarni und Treleaven 2009).

Die Übereinstimmung von Spender- und Empfängerblutgruppe kann für den Empfänger von Vorteil sein, da sie die Anzahl der Transfusionen und die Dauer der Transfusionsabhängigkeit nach HSZT verringern kann. Die Blutgruppenübereinstimmung ist ein wichtiger Aspekt bei Transplantationen, wenn KM-Stammzellen das Produkt der Wahl sind, da dadurch die Notwendigkeit entfällt, die roten Blutkörperchen aus dem Produkt zu entfernen, um das Risiko einer intravaskulären Hämolyse beim Empfänger zu verringern (Wang et al. 2018).

3.4.5 Geschlechtsübereinstimmung

Die Geschlechtszugehörigkeit von Spender und Empfänger wird als wichtiger Faktor für die transplantationsbedingte Sterblichkeit (*transplant-related mortality*, TRM) angesehen. Die Kombination eines männlichen Empfängers mit einer weiblichen Spenderin hat ein erhöhtes Risiko für eine chronische GVHR und eine höhere TRM, aber nicht unbedingt bei allen Krankheiten ein geringeres Rezidivrisiko. Daher wird, wenn möglich, ein männlicher Spender bevorzugt, insbesondere für einen männlichen Empfänger. (Ayuk und Balduzzi 2019).

3.4.6 Parität

Wenn nur weibliche Spender zur Verfügung stehen, wird nach Möglichkeit empfohlen, einen nullipara weiblichen Spender zu verwenden, da bei primi- oder pluripara Frauen aufgrund der Exposition gegenüber fetalen Antigenen in utero eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, HLA-spezifische Antikörper zu haben. Es ist bekannt, dass bei Empfängern (männlich oder weiblich), die eine HSZT von Spenderinnen erhalten, die bereits Kinder zur Welt gebracht haben, ein höheres Risiko einer chronischen GVHR besteht. (Kollman et al. 2001).

3.4.7 Alter

Je jünger der Spender zum Zeitpunkt der HSZT-Spende ist, desto günstiger ist das Ergebnis nach der HSZT. Es scheint, dass das Risiko einer akuten GVHR (Grad 3 oder höher) und einer chronischen GVHR höher ist und die Gesamtüberlebensdauer mit zunehmendem Alter des Spenders niedriger sein kann. (Kollman et al. 2001).

3.4.8 Spenderbeurteilung

Alle Spender sollten unabhängig vom medizinischen Team des Empfängers medizinisch untersucht werden und ihre Einwilligung erteilen. Die Maxime, dem Spender „keinen Schaden zuzufügen“ hat oberste Priorität, und es sollte kein Spender ausgewählt werden, wenn die Gefahr besteht, dass sich ein potenzielles medizinisches Problem beim Spender verschlimmern könnte.

In Tabelle 3.4 sind die Untersuchungen aufgeführt, die bei allen Spendern durchgeführt werden sollten. Es besteht die Sorge, dass verwandte Spender nicht immer offen über ihren Gesundheitszustand sprechen, da sie die Transplantation ihres Verwandten nicht gefährden wollen. Ebenso können sie an Krankheiten leiden, die sie ihrer

Tabelle 3.4 Spenderuntersuchungen vor der Transplantation

Blutgruppe und Antikörper-Screening
Gerinnungsstudien
Großes Blutbild
Vollständige/bestätigende HLA-Typisierung
Leberfunktionstests
Harnstoff und Kreatinin
Schwangerschaftstest
Virusserologie – Cytomegalovirus
Epstein-Barr-Virus
Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Kernantikörper
Hepatitis-C-Antigen
HIV
HTLV
Treponemel-
Screening Herpes-simplex-Virus
Varicella-Zoster-Virus
Toxoplasma
Röntgenaufnahme des Brustkorbs
Elektrokardiogramm
<i>Unter bestimmten Umständen</i>
Zytogenetische Untersuchungen (Chromosomfragilität) bei Familienanamnese
Knochenmarkuntersuchung
Echokardiogramm oder MUGA-Scan
Hämoglobinelektrophorese
Lungenfunktionstests
Hämoglobinopathie-Screening

Familie nicht mitgeteilt haben. Ein virologisches Screening ist für alle Spender obligatorisch. In bestimmten Ländern können spezifische oder zusätzliche Tests erforderlich sein, z. B. ein Screening auf das West-Nil-Virus, wenn der Spender in einem Risikogebiet wohnt, oder wenn die Vorschriften des Landes dies vorschreiben, z. B. ein Tri-NAT-Test.

3.5 Besondere Erwägungen

3.5.1 Screening älterer Spender

Da inzwischen mehr als 25 % der HSZT-Empfänger > 55 Jahre alt sind, ist es auch wahrscheinlicher, dass die übereinstimmenden Geschwister-Spendern bereits im höheren Alter sind. Bei dieser Gruppe von Spendern ist es wahrscheinlicher, dass sie altersbedingte Krankheiten haben, und es können zusätzliche Tests erforderlich sein, um das Risiko einer vom Spender verursachten Krankheit, z. B. die Übertragung einer immunvermittelten Krankheit wie Asthma oder Schuppenflechte, auf den Empfänger, und für den Spender das Risiko einer Spende zu verringern. Zu den Tests gehören PSA (prostataspezifisches Antigen) bei Männern, okkultes Blut im Stuhl, mögliches KM-Aspirat, wenn die Ergebnisse anormal sind, Proteinelektrophorese und CT-Thorax, wenn eine Vorgeschichte von Rauchen vorliegt. Worel et al. 2015.

3.5.2 Screening von pädiatrischen Spendern

Pädiatrische Geschwister-Spender sind eine einzigartige Gruppe, über die wenige Daten vorliegen und die besondere Herausforderungen für das HSZT-Team und die Familie mit sich bringt. Eltern des pädiatrischen Spenders befinden sich in der schwierigen Lage, sowohl der Spende als auch der Transplantation zustimmen zu müssen. JACIE und andere professionelle Aufsichtsbehörden schlagen bei pädiatrischen Spendern die Hinzuziehung von unabhängigen Gutachtern und Spendervertretern vor, um sicherzustellen, dass die Bedürfnisse der pädiatrischen Spender erfüllt und diese geschützt werden. Hutt et al. (2015) stellen fest, dass die intensive Erfahrung einer HSZT eine Langzeitauswirkung auf die gesamte Familie hat, was den Bedarf an Nachsorge und psychologischer Unterstützung verdeutlicht. Der Unterschied zwischen der Sichtweise des Spenders und der der

Eltern kann frappierend sein. Der Spender fühlt sich enger mit dem Empfänger verbunden, fühlt sich für ihn verantwortlich und der Empfänger fühlt sich dem Spender gegenüber zu Dank verpflichtet. Die Eltern müssen sich um zwei Kinder sorgen und haben oft das Gefühl, dass sich die Spende positiv auf das Familienleben auswirkt, ohne sich der negativen Auswirkungen auf den Spender bewusst zu sein, der sich möglicherweise zur Spende gedrängt fühlt oder das Gefühl hat, dass alles von ihm abhängt.

Die Bedürfnisse des pädiatrischen Spenders bleiben manchmal unbeachtet, da Eltern und Gesundheitspersonal nicht immer wissen, wie sich der Spendeprozesses auf ihn auswirkt. Das kann zwar auch bei erwachsenen Spendern der Fall sein. Allerdings verfügen diese zumindest über Lebenserfahrung und Wissen, das es ihnen ermöglicht, ihre Gefühle so zu verarbeiten und damit umzugehen, wie es ein Kind oft nicht kann.

3.5.3 Vertraulichkeit

Information und Betreuung der HSZT-Patienten und deren Spender sollten getrennt erfolgen. Das Gesundheitspersonal muss seinen Einfluss und den des Empfängers und anderer Familienmitglieder, die die Entscheidung des potenziellen Spenders für oder gegen eine Spende erschweren könnten, so gering wie möglich halten. Familien sind komplexe Gebilde, und potenzielle Spender und Empfänger können voneinander entfremdet sein oder sich beeinflussen, und Spender können sich unter Druck gesetzt fühlen, zu spenden. Ein vom Empfänger unabhängiges Betreuungsmodell (d. h. unabhängige medizinische Beurteilung und Beratung des potenziellen Spenders) erhöht das Gefühl der Sicherheit des potenziellen Spenders und ermöglicht eine Einwilligung zu oder eine Ablehnung der Spende. Es ist wichtig, die Betreuung des Spenders von der des Empfängers zu trennen, damit man sich auf jeden Einzelnen konzentrieren kann. Die Privatsphäre des Spenders muss respektiert und geschützt werden, und alle potenziellen Spender sollten zum Zeitpunkt der HLA-Typisierung über den Gesamtprozess informiert werden.

3.5.4 Einwilligung und Zulassung des Spenders

Alle Spender sollten vor Beginn der Chemotherapie zur Konditionierung überprüft und ihre Einwilli-

gung sollte eingeholt worden sein. Sie sollten medizinisch zugelassen sein und sich der Auswirkungen bewusst sein, die ein Widerruf ihrer Einwilligung oder Teilnahme hat, nachdem die Konditionierung des Empfängers begonnen hat.

3.5.5 Stammzellenquelle

Diese hängt zwar in erster Linie von der medizinischen Beurteilung der Transplantation und der Art der HSZT ab, der sich der Empfänger unterzieht, aber auch der Spender wird diese Entscheidung beeinflussen. Der Spender hat die Wahl, welche Art der Spende er bevorzugt, und beide sollten besprochen werden. Der Spender kann auch medizinische Probleme haben, die sich auf die Zellquelle auswirken, z. B. sind Spender mit erheblichen Rückenverletzungen oder -problemen möglicherweise nicht für eine Knochenmarkentnahme geeignet, und nicht verwandte Spender, die keinen adäquaten peripheren Venenzugang haben, lassen sich möglicherweise nur ungern einen zentralen Zugang legen und wären daher nicht für eine Apherese geeignet.

3.6 Fazit

Die allogene HSZT ist eine Standardtherapie bei einer Reihe von bösartigen und nicht bösartigen Krankheiten. Die Wahl des Spenders ist ein komplexes Thema mit weitreichenden Folgen sowohl für den Empfänger als auch für den Spender.

Literaturhinweise

Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed; 2012.

Ayuk F, Balduzzi A. Donor selection for adults and pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. The EBMT handbook. Switzerland: Springer; 2019.

Grager L, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339–48.

Hutt D, Nehari M, Munits-Shenkar D, Akalay Y, Toren A, Bielora B. Haematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of paediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:1–6.

Kisch AM. Allogeneic stem cell transplant. In: Patient and sibling donors perspective. Malmö: Malmö University; 2015.

Kollman C, Howe CW, Ansetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors. *Blood*. 2001;98:2043–51.

Kulkarni S, Treleaven J. Patient selections: preliminary interview and screening of patient and donor. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.

Rovira M, Mensa J, Carreras E, Infections in HSCT In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook: Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. 2012.

Shaw B. Human leukocyte antigen matching, compatibility testing and donor selection. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Elsevier; Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.

Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32:492–8.

Worel N, et al. Suitability criteria for adult related donors: a consensus statement from the worldwide network for blood and marrow transplantation standing committee on donor issues. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2052–60.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie dem/den Originalautor(en) und der Quelle einen Link zur Creative-Commons-Lizenz gewähren und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtshaber einholen.



Vorbereitung auf die Transplantation

4

Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigos Arjona und Ton Van Boxtel

Zusammenfassung

HSZT ist ein komplexes Verfahren, das einen langen und komplizierten Weg für den Patienten und die Intervention vieler medizinischer Fachkräfte bedeutet. Innerhalb dieses multidisziplinären Teams ist der Transplantationskoordinator, in der Regel eine Pflegefachperson, das Mark, das Herzstück und das entscheidende Rückgrat dieses Verfahrens. Sie spielen für die Transplantation eine wesentliche Rolle und sorgen für einen reibungslosen Ablauf und eine gute Informati-

onsübermittlung. Vor oder während des Klinikaufenthalts ist eine schriftliche Information der Patienten über das Verfahren von Vorteil, damit Patienten und Angehörige die Gespräche nachvollziehen können. Eine Transplantation birgt ein erhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Daher sollte bei der Abwägung der Notwendigkeit einer Transplantation das Krankheitsrisiko dem Risiko der Transplantation gegenübergestellt werden. Auch vor der Transplantation müssen Untersuchungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie die medizinische Unbedenklichkeit des Spenders und die Verfügbarkeit der Zellen sind entscheidend, um sicherzustellen, dass die Transplantation eine sinnvolle Option ist und sicher durchgeführt werden kann. Die Erhaltung der Fruchtbarkeit nach einer Krebsdiagnose ist oft eine Herausforderung; bei pädiatrischen Patienten ist diese Frage noch komplexer. Die Arbeitsgruppe für pädiatrische Krankheiten (*Paediatric Diseases Working Party*, PDWP) empfiehlt, dass jedem HSZT-Patienten eine Beratung über Möglichkeiten zur Erhaltung der Fruchtbarkeit angeboten werden sollte.

In diesem Kapitel geht es auch um den Gefäßzugang für eine optimale Behandlung von Patienten in der Hämatologie, denn ohne diesen Zugang ist eine Stammzellenbehandlung nicht möglich. Die ständigen Fortschritte in der Hämatologie haben herausfordernde ethische Dilemmas in Bezug auf das Lebensende, die Palliativmedizin, die Information der Patienten, die Belange der Spender und die Objektivität sowie das Risiko, das wir für unsere Patienten eingehen, aufgeworfen. Pflegefachpersonen spielen eine wichtige Rolle bei der Patientenaufklärung und bieten Beratung vor und nach erfolgter Transplantation, planen Krankenhausaufenthalte und Besuchstermine. Sie fungieren auch als Ausbilder und Vorbilder für Auszubildende in der Pflege und teilen ihr Wissen in Übereinstimmung mit den lokalen Leitlinien und den JACIE-Leitlinien.

C. Bompont (✉)

HSZT-Station, Saint Eloi-Krankenhaus, Montpellier, Frankreich

E-Mail: c-bompont@chu-montpellier.fr

A. Castagna

Pädiatrische Hämato-Onkologie- und HSZT-Station, AOUI Verona, Verona, Italien

E-Mail: alberto.castagna@aovr.veneto.it

D. Hutt

Abteilung für pädiatrische Hämatologie-Onkologie und BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

E-Mail: daphna.hutt@sheba.health.gov.il

A. Leather

The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Großbritannien

E-Mail: angela.leather@nhs.net

M. Stenvall

Station für pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzellentransplantation, Universitätskrankenhaus, Helsinki, Finnland

E-Mail: i_merja.stenvall@hus.fi

T. Schröder · E. T. Arjona

Hospital U y Polytechnic "LA FE", Valencia, Spanien

E-Mail: teija.schroder@hus.fi

T. Van Boxtel

UMC Utrecht, Utrecht, Niederlande

E-Mail: ton@wocova.com

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_4

Schlüsselwörter

Transplantationskoordinator · Pflegefachperson · Multidisziplinäres Team (MDT) · Ethik · Komplexes Verfahren · Venenzugang

4.1 Die Rolle des Transplantationskoordinators

Ein oder mehrere Transplantationskoordinatoren sind für den reibungslosen Ablauf des HSZT-Programms erforderlich. Der Koordinator dient als Vermittler, Aufklärer und Ansprechpartner für den Patienten und seine Familie von der Zeit, in der die Transplantation in Erwägung gezogen wird, bis zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus. Der Koordinator sollte den Weg zur HSZT für den Patienten und dessen Familie so reibungslos wie möglich gestalten. Der Koordinator kann während des stationären Aufenthalts weiterhin involviert sein und wird häufig für die Koordination der Nachsorge nach der HSZT hinzugezogen.

Die Aufgabe des Transplantationskoordinators (TK) besteht darin, dafür zu sorgen, dass für jeden Patienten, der sich einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) unterzieht, und dessen Familie, rechtzeitig Maßnahmen ergriffen werden, damit die Patienten physisch und psychisch auf die Behandlung vorbereitet sind. Viele Transplantationskoordinatoren sind Pflegefachpersonen, die sich auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten und der Familien konzentrieren; einige Zentren verfügen jedoch über medizinisches Personal, das die Transplantationen organisiert. TK bieten ein hohes Maß an Pflege und Management, informieren und klären den Patienten auf, verfügen über ganzheitliche Kenntnisse des Patienten, nehmen an spezifischen oder fortgeschrittenen Pflegepraktiken teil (Knochenmarkentnahme, HLA-Typisierung, Versorgung von Transplantatempfängern) und koordinieren die gesamte Logistik um die Transplantation.

Der Transplantationskoordinator stellt sicher, dass nach der hochdosierten Chemotherapie oder immunsuppressiven Behandlung, die der Patient erhalten wird, eine geeignete Zellquelle verfügbar ist.

Der TK unterstützt die Patientenaufklärung und Koordination aller Pflegemaßnahmen und verkörpert eine klinische Funktion, bei der der Schwerpunkt auf der Spezialisierung in einem klar definierten Pflegebereich liegt.

Der TK kümmert sich auch um den Spender, begrüßt und begleitet ihn bei dessen Verfahren: Information, Bewertung, Kostenerstattung und

psychologische Nachbetreuung. In einigen Zentren wird diese Spenderbetreuung jedoch von jemandem durchgeführt werden, der nicht den Patienten betreut, um die Vertraulichkeit des Spenders zu gewährleisten und keinen Zwang auszuüben, damit der Spender als Person und nicht nur als Ware behandelt wird.

Diese TK sind an der Erstellung von Instrumenten für die Informationsvermittlung von Patienten und Spendern beteiligt. Diese werden evaluiert, um eine genaue Kenntnis der Bedürfnisse der Patienten zu erhalten. Ein TK nimmt aktiv am JACIE-Prozess der Akkreditierung von Transplantationszentren teil, indem er SOPs verfasst und bewertet und sicherstellt, dass die Standards eingehalten und umgesetzt werden.

In den letzten zehn Jahren haben Transplantationszentren in ganz Europa in neue Aufgabenfelder in der Pflege investiert, die Qualität, Kontinuität und Koordination der Versorgung ermöglichen, eine Verbindung zwischen allen Mitgliedern des Transplantationsteams (Ärzte, Pflegefachpersonen, Zelltherapie, Immunologie, Radiotherapeuten, um nur einige zu nennen) verkörpern und aktiv am Akkreditierungsverfahren teilnehmen.

Die Transplantationskoordination steht im Einklang mit dem Geist der fortgeschrittenen Praxis, indem sie das Fachwissen der koordinierenden Pflegekraft würdigt. In der Hämatologie ist sie ein wesentliches Bindeglied im Prä-Allotransplantationsprozess bei der Unterstützung des Patienten und des Spenders sowie bei der Gestaltung der einzelnen Phasen und der Koordinierung der Beteiligten. Dies sind neue Berufe, die Pflegefachpersonen anregende Perspektiven bieten, bei denen sie ihre gesamten Organisations- und Kommunikationsfähigkeiten zum Ausdruck bringen können.

4.2 Aufklärung und Einwilligung

Schriftliche Informationen vor oder während des Klinikbesuchs werden als vorteilhaft für die Patienten angesehen, damit Patienten und ihre Angehörigen die Gespräche nachvollziehen und Fragen stellen können (Patienteninformationsforum 2010). Es ist eine gute Praxis, bei mindestens zwei Gelegenheiten vor der Einwilligung in die Transplantation und der Aufnahme ausführliche Gespräche mit den Patienten zu führen. Oft ist der TK die Anlaufstelle für Patienten, wo sie anrufen und Fragen stellen können. Es gibt viele gute Informationsbroschüren für Patienten und ihre Angehörigen, die einen Überblick über das Verfahren

geben, einige davon sind allgemein gehalten und andere krankheitsspezifisch. Die Informationen sollten dem Patienten gegebenenfalls bereits in der Frühphase seines Transplantationswegs gegeben werden. Die Einwilligung zur Transplantation muss vor der Aufnahme und bei allogenen Transplantaten vor Beginn einer Mobilisierungstherapie vom Spender eingeholt werden. In jedem Land gelten andere Rechtsvorschriften, und die entsprechenden Leitlinien sind in Ihrem Zentrum erhältlich. Die Einwilligung sollte von medizinischem Personal eingeholt werden, das die entsprechende Schulung für die Einwilligung in medizinische Behandlungen und Untersuchungen erhalten hat und nachweisen kann. Für eine Transplantationseinwilligung wäre es aufgrund der Komplexität und des signifikanten Mortalitätsrisikos in der Regel angemessen, dass diese vom Arzt des Patienten oder einem beauftragten Stellvertreter eingeholt wird, um sicherzustellen, dass alle bekannten Faktoren und Bedenken ausreichend besprochen werden.

Die Einwilligung und die dem Patienten ausgehenden Informationen sollten gegen das Krankheitsrisiko abgewogen werden. Indikationen und Eignung potenzieller Transplantationskandidaten werden gemäß den EBMT-Leitlinien und den lokalen Richtlinien identifiziert. Allerdings liegen Entscheidungen in der Verantwortung der medizinischen Teams unter Mitwirkung von anderen Mitgliedern des multidisziplinären Teams (MDT), die auf den EBMT-Leitlinien basieren; der Patient muss jedoch einwilligen und vollständig über den Prozess informiert sein. Die endgültige Entscheidung für das Verfahren sollte immer gemeinsam mit dem Patienten erfolgen, mit angemessener Unterstützung und Anleitung.

Während des Einwilligungsverfahrens sollten die Patienten über den Grund für die Transplantation und die Risiken und den möglichen Nutzen im Zusammenhang mit dem Verfahren informiert werden; dies hängt von der Konditionierung, den individuellen Risikofaktoren und dem gewählten Spender ab. Die Informationen sollten auch (aber nicht nur) das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHR), einer Infektion, von Blutungen, Multiorganschäden/-versagen, Unfruchtbarkeit, Haarausfall, Schmerzen und die Möglichkeit des Todes umfassen.

Die Einwilligung in die Datenerhebung ist ebenfalls wichtig und steht im Einklang mit dem Datenschutzgesetz von 1998. Sie ermöglicht es EBMT, anonyme Informationen über die Transplantation, Krankheitsgruppen und Ergebnisse zu erheben, die künftige Entwicklungen und Trends zu erkennen

und Forschungsmöglichkeiten zu eröffnen. Die Patienten sollten ihrem Zentrum ihre Einwilligung zur Übermittlung dieser Informationen erteilen.

4.3 Informationen und Einwilligungen in der pädiatrischen Patientengruppe

Die Einwilligungserklärung ist ein wesentlicher Bestandteil der Gesundheitsversorgung. Die elterliche Erlaubnis und Einwilligung für Kinder ist ein aktiver Prozess, der sowohl Erwachsene als auch Kinder in ihre Gesundheitsversorgung einbezieht. Die pädiatrische Praxis ist insofern einzigartig, als die Reifung der Kinder und Jugendlichen im Laufe der Zeit dazu führt, dass die Meinung der Kinder und Jugendlichen immer stärker in die medizinische Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis und Forschung einbezogen wird. (Katz et al. 2016).

„Pädiatrischer Patient“ oder „minderjähriger Patient“ kann definiert werden als ein Patient, der das gesetzliche Volljährigkeitsalter (in den meisten Ländern 18 Jahre) noch nicht erreicht hat, ein Patient unter 18 Jahren. „Jugendlicher“ bezieht sich auf eine Person im Übergang zwischen Kind und Erwachsenenalter, klassischerweise definiert als 13–18 Jahre alt. „Kind“ bezieht sich auf eine Person im Alter von 1 bis 12 Jahren und „Säugling“ bezieht sich auf eine Person im ersten Lebensjahr (Katz et al. 2016).

Kinder und Eltern haben das Recht auf eine informierte Beteiligung an allen Entscheidungen, die ihre medizinische Versorgung betreffen, damit sie ihre Einwilligung auf der Grundlage von Informationen erteilen können. Die Beteiligung an der Entscheidungsfindung erfordert eine Vorabinformation über alle Maßnahmen, die ergriffen werden müssen. Das Recht von Kindern, an ihrer Gesundheitsversorgung mitzuwirken, setzt voraus, dass Mitarbeiter ein vertrauensvolles Umfeld schaffen. Die Mitarbeiter müssen in der Lage sein, zuzuhören, Informationen weiterzugeben und eine gute Betreuung zu gewährleisten. Sie müssen das Recht der Kinder respektieren, ihre Meinung in allen sie betreffenden Angelegenheiten zu äußern, ihre Meinung im Rahmen ihrer Zuständigkeit gebührend berücksichtigen und eine kulturell angemessene Interpretation der Meinung des Kindes vornehmen sowie akzeptieren, dass Kinder das Recht haben, keine Meinung zu äußern oder ihre Meinung über ihre Eltern zu äußern (European Association for Children in Hospital 2016).

JEDE Satzung weist darauf hin, dass das Recht der Kinder und Eltern auf eine informierte Einwilli-

gung voraussetzt, dass die Mitarbeiter die Fähigkeit und Kompetenz des Kindes und der Eltern berücksichtigen. Die Mitarbeiter müssen das Kind und die Eltern ausreichend und rechtzeitig über den Gesundheitszustand des Kindes, über den Zweck und Wert der Behandlung, den Ablauf und die Risiken informieren. Sie müssen ausreichende, zuverlässige Informationen zu alternativen Behandlungsformen erteilen. Sie müssen das Kind und die Eltern beraten und unterstützen, um das vorgeschlagene Vorgehen zu bewerten und das Wissen und die Erfahrungen des Kindes und der Eltern in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand oder den aktuellen Zustand des Kindes zu würdigen und ernst zu nehmen (European Association for Children in Hospital 2016).

Kinder haben das Recht, ihre Meinung zu äußern, und dürfen auch anderer Meinung sein als ihre Eltern. Wenn sie reif genug sind, um Entscheidungen im eigenen Interesse zu treffen, sollten die Mitarbeiter die Meinung des Kindes respektieren, abhängig von den Bestimmungen nationaler Gesetze. Die Mitarbeiter müssen die Situation mit äußerster Sorgfalt bewerten. Das Krankenhauspersonal sollte auch sicherstellen, dass die Eltern die notwendige Beratung und Unterstützung erhalten (European Association for Children in Hospital 2016).

4.4 Rolle der Risikobewertung und der Komorbiditäts-Scores

Eine Transplantation birgt ein erhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Daher sollte bei der Abwägung der Notwendigkeit einer Transplantation das Krankheitsrisiko dem Risiko der Transplantation gegenübergestellt werden. Oftmals ist eine gute Abwägung möglich. Die Eignung muss individuell auf die Bedürfnisse und Anforderungen des Patienten abgestimmt und mit dem Patienten hinsichtlich der Entscheidungen ausführlich besprochen werden.

Einige Patienten haben nicht ausschließlich die hämatologische Krankheit oder Störung, sondern möglicherweise andere Faktoren, die berücksichtigt werden müssen. Das Vorhandensein einer oder mehrerer Krankheiten oder Störungen zusammen mit einer Primärdiagnose wird als Komorbidität bezeichnet. Dies kann psychologisch oder körperlich sein und Krankheiten wie Diabetes, Herz-, Atemwegs- oder Nierenerkrankungen umfassen. Manchmal können soziale und praktische Erwägungen einen Patienten von einer Stammzelltransplantation ausschließen, aber als

Pflegefachpersonen müssen wir darauf abzielen, bestmöglich zu unterstützen, um sicherzustellen, dass die besten Behandlungsmöglichkeiten bereitgestellt werden können.

Komorbiditäts-Indizes werden seit einigen Jahren zur Vorhersage der Ergebnisse bei Krebspatienten verwendet, und einige validierte Indizes wie der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) berücksichtigen die Krankengeschichte, um die Prognose oder die 1-Jahres-Mortalität zu schätzen. Jeder Faktor wird einer Punktzahl von 1, 2, 3 oder 6 zugeordnet. Die Patienten können in jeder Gruppe mehr als eine Krankheit haben, was das Risiko deutlich erhöht; der CCI wurde jedoch für Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, nicht unbedingt als relevant erachtet, da die Faktoren innerhalb der Gruppen oft bereits als Ausschluss für eine Transplantation angesehen würden und keine bei hämatologischen Patienten häufig auftretenden Morbiditäten bedeuten (Sorrora et al. 2005). Anschließend wurde der HCTI konzipiert, der für die HSZT als relevanter angesehen wird. Dieses Instrument spiegelt die Leiden wider, mit denen einige Patienten vor der Transplantation konfrontiert sind. Diese können auf frühere Therapien zur Behandlung der Krankheit oder auf die Krankheit selbst zurückzuführen sein und können zur Risikobewertung potenzieller Komorbiditäten vor der allogenen Transplantation verwendet werden.

Der Karnofsky-Performance-Status, auch bekannt als KPS, hat Scores von 0 bis 100 (0 steht für verstorben und 100 für normal ohne Probleme mit alltäglichen Aktivitäten oder der Krankheit).

Der KPS kann verwendet werden, um eine Patientenprognose und die Fähigkeit, Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszuführen, abzuleiten. Abhängig von der Indikation für eine Transplantation und dem Wohlbefinden des Patienten vor Beginn der Konditionierung kann ein KPS Optionen einschränken und Hinweise auf das Ergebnis liefern (Karnofsky et al. 1948).

100	Normal; keine Beschwerden; kein Krankheitsnachweis
90	In der Lage, normale Aktivitäten auszuführen; geringfügige Anzeichen oder Symptome der Erkrankung
80	Normale Aktivität mit Anstrengung; einige Anzeichen oder Symptome der Krankheit
70	Kann für sich selbst sorgen; ist nicht in der Lage, normalen Aktivitäten nachzugehen oder zu arbeiten
60	Benötigt gelegentlich Hilfe, ist aber in der Lage, sich um die meisten seiner persönlichen Bedürfnisse zu kümmern
50	Erfordert beträchtliche Unterstützung und häufige medizinische Versorgung
40	Behindert; benötigt besondere Pflege und Hilfe

30	Schwerbehindert; Krankenhausaufnahme ist indiziert, obwohl der Tod nicht unmittelbar bevorsteht
20	Sehr krank; Einweisung ins Krankenhaus erforderlich; aktive unterstützende Behandlung erforderlich
10	Moribund; schnell fortschreitende tödliche Prozesse
0	Tot

Performance-Scores nach erfolgter Transplantation können zur Bestimmung der laufenden Behandlung verwendet werden. Ähnlich wie der KPS ist der Lansky-Score spezifisch für Kinder und deren übliche Aktivitäten (Lansky et al. 1987) und kann in der pädiatrischen Umgebung das bevorzugte Instrument sein.

100	Vollaktiv, normal
90	Geringfügige Einschränkungen bei anstrengender körperlicher Aktivität
80	Aktiv, wird aber schneller müde
70	Größere Einschränkung beim Spielen <i>und</i> verbringt weniger Zeit mit Spielaktivitäten
60	Ist auf den Beinen, spielt aber nur wenig aktiv; beschäftigt sich mit ruhigeren Aktivitäten
50	Liegt den größten Teil des Tages herum, zieht sich aber an; spielt nicht aktiv, nimmt an allen ruhigen Spielen und Aktivitäten teil
40	Hauptsächlich im Bett; nimmt an ruhigen Aktivitäten teil
30	Bettlägerig; benötigt Hilfe auch bei ruhigen Spielen
20	Häufiges Schlafen; das Spielen ist gänzlich auf sehr passive Aktivitäten beschränkt
10	Spielt nicht; steht nicht aus dem Bett auf
0	Nicht ansprechbar

Die ECOG-Skala wird ebenfalls häufig in Zentren verwendet und dient oft als Maß für die Leistungsfähigkeit, insbesondere bei klinischen Studien und der CART-Therapie.

4.4.1 ECOG-Performance-Status

Entwickelt von der Eastern Cooperative Oncology Group, Robert L. Comis, MD, Group Chair^a

Grad	ECOG-Performance-Status
0	Voll aktiv, in der Lage, alle Tätigkeiten ohne Einschränkung auszuüben, wie vor der Krankheit
1	Bei körperlich anstrengenden Aktivitäten eingeschränkt, aber gehfähig und in der Lage, leichte oder sitzende Arbeiten auszuführen, z. B. leichte Hausarbeit, Büroarbeit
2	Gehfähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, aber nicht in der Lage, Arbeitsaktivitäten auszuführen; mehr als 50 % der Wachzeit auf den Beinen
3	Kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen; verbringt mehr als 50 % der Wachzeiten im Bett oder auf einem Stuhl
4	Vollständig behindert; kann sich nicht selbst versorgen; völlig an Bett oder Stuhl gebunden

Grad	ECOG-Performance-Status
5	Tot

^aOken M, Creech R, Tormey D et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J. Clin. Oncol.* 1982;5:649–655

4.5 Erhaltung der Fruchtbarkeit

Mit modernen Behandlungen werden immer mehr Frauen und Kinder von einer Krebserkrankung oder einer hämatologischen Krankheit geheilt, können aber in der Folge ihre Ovarialfunktion verlieren oder aufgrund der ovariellen Toxizität der Behandlungen vorzeitig die Menopause erreichen. Jeder Patient, der sich einer Therapie unterzieht, die wahrscheinlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigt, sollte gemäß lokaler ärztlicher Überweisung überwiesen werden.

Mögliche Unfruchtbarkeit ist ein bekanntes und bedeutendes Problem für Patienten, die eine hochdosierte Chemotherapie +/- Strahlentherapie erhalten. Das Fertilitätsrisiko hängt jedoch von der erhaltenen Behandlung und dem Alter der Person bei der Transplantation ab. Es gibt Hinweise darauf, dass einige junge Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 16 Jahre alt sind, im späteren Leben eine gewisse Gonadenfunktion wiedererlangen können (Suhag et al. 2015); dies ist jedoch von der Konditionierungstherapie abhängig. Die Mehrheit der behandelten Patienten wird jedoch in Folge der Behandlung unfruchtbar. Bei männlichen Patienten gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Spermatogenese nach der Induktionstherapie nach 5–10 Jahren Behandlung erholen kann, dies ist jedoch sehr variabel (Tal et al. 2000; Viviani et al. 1999). Die Azoospermie-Raten liegen bei Männern nach einer Stammzellentransplantation zwischen 10 % und 70 %. Auch dies hängt oft von den verwendeten Konditionierungswirkstoffen ab (Anserini et al. 2002; Jacob et al. 1998).

Fertilitätsoptionen müssen vor Beginn JEDER Chemotherapie besprochen werden. Daher sollten viele Patienten bereits lange vor der Transplantation über die Erhaltung der Fruchtbarkeit gesprochen haben, insbesondere wenn sie aufgrund ihrer Diagnose eine Induktionstherapie erhalten haben. Es ist jedoch auch wichtig, dass dies vor der Transplantationskonditionierung im Detail erklärt und besprochen wird.

Obwohl die Ovarialfunktion durch Chemotherapie und sicherlich hochdosierte Regimes stärker beeinträchtigt wird, bleibt die Erhaltung der weiblichen Fruchtbarkeit eine Herausforderung. Die ent-

nommenen Eizellen sind oft nicht für eine spätere Befruchtung geeignet. Eine IVF mit anschließender Einlagerung der Embryonen kann effektiver sein, dauert aber 2–3 Wochen rund um den Menstruationszyklus und ist nicht immer durchführbar, insbesondere bei neu diagnostizierten Patienten mit aggressiv verlaufender Krankheit. Nach erfolgter Transplantation können Spendereier für einige Frauen mit begrenzten Optionen eine Möglichkeit sein, die in einem ausführlichen Gespräch mit einem Fertilitätsspezialisten untersucht werden sollte.

Männlichen Patienten sollte vor Beginn einer Behandlung eine Spermienkonservierung angeboten werden. Strahlentherapie und alkylierende Wirkstoffe haben unter anderem einen schweren Einfluss auf die Spermatozoen. Vorausgesetzt, dass Masturbation möglich ist, ist dies viel einfacher zu organisieren als bei weiblichen Patienten. Es kann in der Regel schnell in einer andrologischen Abteilung arrangiert und durchgeführt werden. Nach der Entnahme wird der Samen auf Spermienzahl, Motilität und Qualität untersucht. Die Qualität der Spermien kann von mehreren Faktoren beeinflusst werden, einschließlich der Krankheit und des aktuellen Wohlbefindens des Patienten.

4.6 Erhaltung der Fruchtbarkeit bei pädiatrischen Patienten

Die Anzahl der Langzeitüberlebenden nach einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Präparative Therapien sind mit einem hohen Risiko für Unfruchtbarkeit verbunden. Unfruchtbarkeit gilt als bedeutende Spätfolge bei Patienten, die eine hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) erhalten (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Die durch Zytostatika induzierte Unfruchtbarkeit ist abhängig von Art und Dosierung des verwendeten Arzneimittels und auch vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung.

Mehr als zwei Drittel der ehemaligen pädiatrischen Patienten, die eine allogene HSZT erhalten hatten, zeigten Anzeichen einer eingeschränkten Fruchtbarkeit. Signifikante Risikofaktoren waren Ganzkörperbestrahlung (TBI) bei Männern und Busulfan (Bu) bei Frauen (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Bei der Strahlentherapie umfassen die Variablen für das Unfruchtbarkeitsrisiko auch:

- Alter und Entwicklungsreife des Patienten.
- Dosis und Fraktionierung der Therapie.
- Anwendungsstelle der Strahlentherapie.

Die mittlere tödliche Dosis für die Eizellen bei der Strahlentherapie liegt unter 2 Gy, und die Spermienproduktion ist bei Dosen von mehr als 1,2 Gy anfällig für Schäden; die Funktion der Leydig-Zellen des Hodens scheint bei Strahlendosen von bis zu 20 Gy vorhanden zu sein (Fallat et al. 2008).

Die Alkylanzien, wie Cyclophosphamid und Busulfan, die häufig bei der Behandlung von Krebskrankheiten im Kindesalter eingesetzt werden, sind weitaus gonadotoxischer als andere Chemotherapeutika (Schmidt et al. 2010).

Hypogonadismus tritt häufig nach HZT auf (Sklar et al. 2001; Smith et al. 2014). Sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen ist ein hypergonadotroper Hypogonadismus (primäres Gonadenversagen) häufiger als ein hypogonadotroper Hypogonadismus (aufgrund einer Hypothalamus-Hypophysen-Dysfunktion) (Baker et al. 2009).

Kinder mit hypogonadotropem Hypogonadismus haben eine fehlende Produktion von Sexualhormonen, eine verzögerte Pubertät, einen verzögerten pubertären Wachstumsschub und eine geringere Endgröße im Erwachsenenalter (Bourguignon et al. 1988).

Die Art des Auftretens hängt vom pubertären Status zum Zeitpunkt der HZT ab (Dvorak et al. 2011; Sanders et al. 2011). Der Pubertätsstatus wird in zwei Kategorien eingeteilt: „Vorpubertät“ bei Kindern bis zu 12 Jahren und „Pubertät“ bei Kindern, die zum Zeitpunkt der HSZT 13 Jahre und älter sind (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Die früheste Manifestation einer gestörten Sexualhormonproduktion ist eine verzögerte Pubertät bei präpubertären Patienten, aber ältere Patienten können eine asynchrone oder unvollständige Pubertätsentwicklung, primäre oder sekundäre Amenorrhoe und Unfruchtbarkeit aufgrund von Azoospermie oder vorzeitiger Menopause aufweisen. Auch für den Wachstumsschub im Jugendalter sind Sexualsteroiden erforderlich. Eine verzögerte oder unvollständige Pubertät tritt bei etwa 57 % der weiblichen und 53 % der männlichen Patienten auf (Dvorak et al. 2011; Sanders et al. 2011).

Bei präpubertären männlichen Patienten ist hier die einzige Option das Einfrieren von Hodengewebe. Optionen für die Anwendung sind autologe Transplantation, Xenotransplantation oder In-vitro-Reifung. Es wurden bisher keine Kinder durch die Verwendung von präpubertärem Testgewebe geboren. Bei Männern nach der Pubertät ist die häufigste Option hier das Einfrieren von ejakuliertem Sperma, aber auch die Lagerung von Hodengewebe ist möglich (Shenfield 2004).

4.6.1 Fruchtbarkeitsberatung

Studien unterstreichen die Notwendigkeit einer umfassenden Beratung von Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, insbesondere von Patienten, die TBI- oder Busulfan-basierte präparative Behandlungen erhalten, sowie deren Eltern in Bezug auf Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Patienten im gebärfähigen Alter oder deren Eltern über die zukünftige Fruchtbarkeit zu beraten, wenn sie mit einer lebensbedrohlichen Krebsdiagnose konfrontiert sind, ist schwierig aber extrem wichtig. Daher liegt es in der Verantwortung des Gesundheitsteams, ein Screening durchzuführen, um diese Patienten zu identifizieren, sie aufzuklären, damit so schnell wie möglich eine informierte Entscheidung getroffen werden kann, und ein Team bereitzuhalten, das die Fruchtbarkeit erhält, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4.6.2 Wann?

Eine Beratung bei der Primärdiagnose wäre ideal.

In der gegenwärtigen Behandlungs-Ära würde die optimale Versorgung pädiatrischer Patienten mit Krebs zum Zeitpunkt der Diagnose und vor therapeutischen Expositionen, die eine Azoospermie verursachen können, auch eine Aufklärung über Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit umfassen. Auch Patienten im frühen Pubertätsstadium kann das Einfrieren von Spermia angeboten werden, wobei die Entwicklung von Methoden zur Erhaltung der Spermatogonie vor präpubertären Patienten ein Gebiet der aktiven Forschung darstellt (Dilley 2007).

4.6.3 Probleme

Die Erhaltung der Fruchtbarkeit ist oft möglich, aber um von der gesamten Palette von Optionen profitieren zu können, sollten Methoden zur Erhaltung der Fruchtbarkeit so früh wie möglich vor Behandlungsbeginn besprochen werden. Das Gespräch kann letztendlich die Belastung reduzieren und die Lebensqualität verbessern. Die Gespräche sollten in der Krankenakte dokumentiert werden (Loren et al. 2013).

2015 überarbeitete das *Nordic Network for Gonadal Preservation after Cancer Treatment in Children and Young Adults* seine Empfehlungen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit (Recommendations on Fertility Preservation, RTP) für Mädchen und junge Frauen mit Krebs im Kindesalter:

„Alle Mädchen sollten bei der Diagnose auf pubertäre Entwicklung (Tanner-Stadium und Menstrationsgeschichte) untersucht und über das Risiko einer eingeschränkten Fruchtbarkeit nach der geplanten Behandlung informiert werden.“

4.6.4 Wer?

In diesem Zusammenhang wurde 2013 die von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) verwendete Formulierung überarbeitet: Das Wort „Onkologe“ wurde durch „medizinische Fachpersonen“ ersetzt, um medizinische Onkologen, Strahlenonkologen, gynäkologische Onkologen, Urologen, Hämatologen, pädiatrische Onkologen und Chirurgen sowie Pflegefachpersonen, Sozialarbeiter, Psychologen und andere nicht ärztliche Dienstleister mit einzubeziehen.

In Bezug auf die Rolle von medizinischen Fachpersonen bei der Beratung von Patienten über Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit empfiehlt die ASCO:

- Alle onkologischen medizinischen Fachpersonen sollten darauf vorbereitet sein, Unfruchtbarkeit als potenzielles Risiko einer Therapie zu besprechen. Dieses Gespräch sollte so bald wie möglich nach der Krebsdiagnose und vor der Ausarbeitung eines Behandlungsplans stattfinden. (Loren et al. 2013 Recommendations for Fertility Preservation for Patients with Cancer).
- Unklar bleibt jedoch, wie diese Gespräche initiiert werden, ob diese Gespräche bei allen Patienten stattfinden und welche Mitglieder des onkologischen Teams für die Kommunikation mit den Patienten über diese Risiken und die verfügbaren Optionen verantwortlich sind (Nobel Murray et al. 2015).

Im Jahr 2008 überprüfte die Bioethikkommission, 2006–2007, der American Academy of Paediatrics (AAP) – veröffentlicht in diesem Fachbericht – die „Guidance for Counselling of Parents and Patients on Preservation of Fertility Options in Children and Adolescents with Cancer“ (Leitfaden für die Beratung von Eltern und Patienten zu Optionen für die Erhaltung der Fruchtbarkeit bei krebskranken Kindern und Jugendlichen).

„Bei der Beurteilung der Eignung für die Erhaltung der Fruchtbarkeit sollte ein Team von Spezialisten einbezogen werden, einschließlich eines pädiatrischen Onkologen und/oder Strahlenonkologen, eines Fruchtbarkeitsspezialisten,

eines Anästhesisten und einer Fachkraft für psychische Gesundheit.

1. Männlichen Patienten oder Familien männlicher Jugendlicher sollte nach Möglichkeit die Kryokonservierung von Spermien angeboten werden.
2. Aktuelle Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit bei weiblichen Kindern und Jugendlichen sollten als experimentell betrachtet werden und werden nur in ausgewählten Einrichtungen im Rahmen eines Forschungsprüfplans angeboten.
3. Bei der Erwägung von Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit eines Kindes sollten Eltern die Einwilligung des Kindes, die Einzelheiten des betreffenden Verfahrens und die Frage, ob solche Verfahren von nachgewiesenem Nutzen oder experimenteller Natur sind, in Betracht ziehen.
In manchen Fällen kann es nach einer solchen Abwägung angemessen sein, Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit eines Kindes zu ergreifen.
4. Auch wenn dies für Kinder nicht in Frage kommt, sollten die Anweisungen zur Verfügung über die gelagerten Keimzellen, Embryonen oder Gonadengewebe im Falle des Todes des Patienten, der Nichtverfügbarkeit oder anderer Eventualitäten rechtlich festgelegt werden und allen Parteien, einschließlich des Patienten, bekannt sein.
5. Bedenken um das Wohlergehen der Nachkommenschaft in Bezug auf das zukünftige Krebsrisiko sollten kein Grund sein, einem Patienten die reproduktive Hilfe zu verweigern“ (Fallat et al. 2008).

Im Jahr 2015 überarbeitete das „Nordic Network and Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology“ (NOPHO) jedoch die Empfehlung aus dem Jahr 2012.

4.6.5 Empfehlungen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit bei Mädchen und jungen Frauen mit Krebs im Kindesalter

4.6.5.1 Nach der Behandlung

Allen Mädchen, die Alkylierungsmittel oder eine abdominale Bestrahlung erhalten haben, sollte nach der Geschlechtsreife eine Überweisung an einen Gynäkologen oder Fruchtbarkeitsspeziali-

sten angeboten werden, der sie untersucht, berät und die Möglichkeit einer Hyperstimulation der Eierstöcke und der Kryokonservierung von Eizellen in Betracht zieht.

4.6.5.2 Menstruierende Mädchen

Wenn das Mädchen menstruiert, reif genug ist, um seine Einwilligung zu geben, und mit einer Krebstherapie mit sehr hohem Risiko für Unfruchtbarkeit konfrontiert ist, kann die Therapie um 1–2 Wochen verschoben und eine ovarielle Hyperstimulation und Kryokonservierung der Oozyten in Betracht gezogen werden. Der zuständige Onkologe muss konsultiert werden, um sicherzustellen, dass keine Kontraindikationen, wie Blutungsstörungen oder eine zu lange Verzögerung der Krebstherapie, für solche Verfahren vorliegen. Das Mädchen sollte Informationen erhalten, die ihrem Alter entsprechen.

4.6.5.3 Alle Mädchen unabhängig vom Reifestadium

Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Strahlenbelastung des Eierstocks zu minimieren, z. B. durch eine optimale Dosisplanung und Bestrahlungsmodalität, Abschirmung und Oophoropexie. Nach heutigem Kenntnisstand kann eine Strahlendosis von weniger als 10 Gy einen Teil der Eierstockfunktion erhalten.

Mädchen, die sich mit einer onkologischen Behandlung konfrontiert sehen oder diese erhalten, die mit einem sehr hohen Risiko für Unfruchtbarkeit verbunden ist, könnte das experimentelle Verfahren der Kryokonservierung des ovariellen kortikalen Gewebes angeboten werden.

Bei menstruierenden Mädchen kann die Kryokonservierung von Ovarialgewebe einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation vorausgehen (siehe oben). Der zuständige Onkologe muss konsultiert werden, um sicherzustellen, dass keine Kontraindikationen für solche Verfahren vorliegen.

4.6.6 Empfehlungen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit bei Jungen und jungen Männern mit Krebs im Kindesalter

4.6.6.1 Pubertäre Jungen und postpubertäre Männer

Allen Jungen und Männern, die körperlich ausgereift genug sind, um Spermien zu produzieren, sollte eine Kryokonservierung von Spermien angeboten werden, bevor eine onkologische Be-

handlung mit potenziell gonadotoxischer Wirkung (d. h. alle Chemo- und Strahlentherapien, bei denen sich die Gonaden im Strahlenfeld befinden) begonnen wird.

Alle Jungen sollten hinsichtlich der pubertären Entwicklung (Tanner-Stadium und Hodenvolumen) untersucht werden. Liegt das Hodenvolumen zwischen 6 und 8 ml, besteht eine angemessene Wahrscheinlichkeit, dass sich Spermia in einem Ejakulat befindet.

Der Junge sollte von einer Fachkraft informiert werden, die speziell für diesen Zweck zugewiesen wurde, z. B. einem Andrologen, einem pädiatrischen Endokrinologen oder einem Fruchtbarkeitspezialisten, je nach lokaler Verfügbarkeit und Routine. Es ist wichtig, dass die Autonomie des Jungen respektiert wird und ihm die Möglichkeit einer individuellen Beratung angeboten wird.

Wenn der Junge nicht in der Lage ist, ein Ejakulat zu produzieren, könnten alternative Methoden wie Vibratorstimulation oder Elektrostimulation während einer Anästhesie angeboten werden.

Wenn der Junge nicht in der Lage ist, ein Ejakulat zu bilden oder eine Azoospermie hat, kann ein invasives Verfahren zur Gewinnung von Hodenspermen in Betracht gezogen werden, vorausgesetzt, der Junge ist selbst motiviert. Der zuständige pädiatrische Onkologe muss zuerst konsultiert werden, um sicherzustellen, dass keine Kontraindikationen (wie z. B. das Risiko einer Tumorausbreitung, z. B. bei ALL, oder Blutungsstörung) für solche Verfahren vorliegen.

Sowohl der Junge als auch seine Eltern sollten mündliche und schriftliche Informationen über die Verfahren und die rechtlichen Auswirkungen erhalten. Die Information sollte an das Alter des Jungen angepasst sein und er muss seine Einwilligung zur Kryokonservierung erteilen.

4.6.6.2 Vorpubertäre Jungen

Jungen, die mit onkologischen Behandlungen in Verbindung mit einem sehr hohen Risiko für Unfruchtbarkeit konfrontiert sind, könnte das experimentelle Verfahren der Kryokonservierung durch eine Hodenbiopsie angeboten werden. Derzeit gibt es keine Methoden, um die Fruchtbarkeit nach solchen Eingriffen zu gewährleisten; daher ist weitere Forschung erforderlich. Da die Patientenzahl begrenzt ist, sollten Kryokonservierung und Forschung zentralisiert werden.

Die Eltern und, wenn er alt genug ist, der Junge, sollten mündliche und schriftliche Informationen über das Forschungsprojekt erhalten und eine Einwilligungserklärung zur Kryokonservierung und zur Teilnahme an der Studie abgeben.

4.6.7 Methoden

Ziel der Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist es, die Lebensfähigkeit des Gewebes nach Langzeitlagerung zu erhalten. Es ist die Grundlage für alle Formen der Erhaltung der Fruchtbarkeit bei Krebspatienten. Die Kryokonservierung erfordert eine Kühlung von Gewebe von 37 °C auf die Temperatur von flüssigem Stickstoff (−196 °C), Lagerung bei dieser Temperatur und anschließendes Aufwärmen auf 37 °C zu einem späteren Zeitpunkt.

Eingefrorene Ovarialrindensegmente können für ein späteres Auftauen und eine Transplantation entweder zurück in den Ovarialbereich (orthotopisch) oder an einen anderen Ort (heterotopisch) verwendet werden. Die Ovarialrinde wird verwendet, da dieser Teil des Eierstocks besonders reich an Primordialfollikeln ist. Damit Kryoprotektiva in das Gewebe eindringen können, dürfen die Kortikalisstreifen nicht dicker als 2 mm sein. Gewebeproben von Krebspatienten müssen von einem Pathologen untersucht werden, um das Vorhandensein von metastasierten Krebszellen zu erkennen (Agarwal und Chang 2007).

Spermarche tritt in einem breiten Altersspektrum auf und ist mit einem sehr variablen Hodenvolumen verbunden, auch bei Personen mit einem Hodenvolumen von weniger als 5 ml, Schamhaarstadium I oder beidem. Infolgedessen wurde eine intraoperative Beurteilung der Biopsieprobe zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme als nützlich für die Zuordnung von Gewebe zu einem spezifischen Einfrierprotokoll vorgeschlagen (Anderson et al. 2015).

Für pubertäre Patienten, bei denen die Spermatogenese vollständig abgeschlossen ist, ist die Kryokonservierung von Samen eine bewährte Option. Die Empfehlungen lauten, dass allen Männern und Jungen im Teenageralter die Kryokonservierung von Samen für präpubertäre Patienten und pubertäre Patienten, die nicht in der Lage sind, eine Samenprobe zu produzieren, angeboten werden sollte; Ansätze zur Erhaltung der Fruchtbarkeit sind noch im experimentellen Stadium (Anderson et al. 2015).

Die Kryokonservierung von Spermia nach der Masturbation ist die etablierteste und effektivste Methode zur Erhaltung der Fruchtbarkeit bei Männern. Spermia sollte vor Beginn der Krebstherapie entnommen werden, da das Risiko besteht, dass die Integrität der Spermien-DNA oder die Probenqualität beeinträchtigt werden könnte.

Dennoch ermöglichen die jüngsten Fortschritte in den andrologischen Laboratorien und bei den Methoden der assistierten Reproduktion das erfolgreiche Einfrieren und die künftige Verwendung

einer sehr begrenzten Menge von Spermien. Die Gewinnung von Sperma durch Masturbation bei Jugendlichen kann durch Scham und Fragen bezüglich der Einwilligungserklärung beeinträchtigt werden. Alternative Methoden zur Gewinnung von Spermien neben der Masturbation umfassen eine Hodenaspiration oder -extraktion, Elektroejakulation unter Sedierung oder Anästhesie oder aus einer Urinprobe nach der Masturbation. Hodenaspirate lassen sich nicht gut einfrieren und können nicht als Methode zur Konservierung von Spermien verwendet werden (Fallat et al. 2008).

4.6.8 Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit für Kinder und junge Erwachsene mit Unterscheidung zwischen bewährten und experimentellen Optionen

- Bei präpubertären Jungen sind vor Beginn der Spermatogenese Hodenbiopsie und Kryokonservierung (experimentell) möglich. Bei pubertären und postpubertären männlichen Patienten ermöglicht die Fähigkeit, ein Sperma enthaltendes Ejakulat zu produzieren, die Kryokonservierung (bewährt); wenn dies nicht möglich ist, ist eine Hodenbiopsie mit Kryokonservierung von Sperma oder Gewebe erforderlich.
- Bei präpubertären Mädchen ist eine ovarielle Stimulation unangemessen, sodass eine Kryokonservierung des Ovarialgewebes angeboten werden kann (experimentell). Nach der Pubertät ist die Kryokonservierung eine Option, aber die ovarielle Stimulation ermöglicht die Gewinnung reifer Oozyten zur Kryokonservierung oder von Embryos nach der Befruchtung (bewährt) (Anderson et al. 2015).
- *Sicherheit des Gewebes hinsichtlich der Kontamination mit Tumor-/Leukämiezellen*. Eine Kontraindikation für eine Retransplantation stellt die Krebskontamination im kryokonservierten Gewebe dar. Derzeit werden experimentelle Studien zur In-vitro-Maturation von Oozyten zur Befruchtung aus solchem Gewebe durchgeführt. Weitere Forschung ist erforderlich. Die Eltern und, wenn sie alt genug ist, das Mädchen, sollten mündliche und schriftliche Informationen über das experimentelle Verfahren, die damit verbundenen Risiken und rechtlichen Auswirkungen erhalten und der Kryokonservierung (NOPHO) ihre Einwilligung erteilen.
- Im Interesse des Kindes empfiehlt die PDWP, dass jedem Patienten, der eine SZT erhält, im

Rahmen der Voruntersuchung zur Stammzellentransplantation (SZT) eine Beratung über die Möglichkeiten der Erhaltung der Fruchtbarkeit angeboten werden sollte. Das PDWP empfiehlt, dass diese Ratschläge von einer engagierten und geschulten Arbeitsgruppe angeboten werden sollten, die medizinisches Personal der Stammzellentransplantationseinheit sowie Spezialisten für die Erhaltung der Fruchtbarkeit umfassen kann. Die Anwesenheit von dedizierten Pflegefachpersonen und Psychologen in der beratenden Arbeitsgruppe sollte in Betracht gezogen werden, um eine breitere Kommunikationsmöglichkeit für den Patienten zu schaffen, der sich gegenüber nicht-medizinischem Personal wohler fühlen könnte (Dalle et al. 2017).

4.6.8.1 Bekämpfung von Ungleichheiten

- Die Kosten für die Erhaltung der Fruchtbarkeit werden häufig nicht von der Versicherung übernommen. (Klipstein et al. 2020) Experimentelle Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit können in einigen Fällen im Rahmen eines Forschungsprüfplans abgedeckt werden, sodass dem Patienten möglicherweise keine oder nur minimale Kosten entstehen. Die Therapien selbst können teuer sein. Sobald sie nicht mehr als experimentell angesehen werden, werden die Kosten von den Familien der Kinder getragen, die sie in Zukunft verwenden, soweit die Versicherung keinen Versicherungsschutz bietet. (Klipstein et al. 2020).
- Der Zugang zu Behandlungsmöglichkeiten für die Erhaltung der Fruchtbarkeit (*Fertility Preservation*, FP) sowie deren Finanzierung ist in ganz Europa signifikant unterschiedlich (Dalle et al. 2017).
- Der EBMT PDWP hat Empfehlungen für die Diagnose und präemptiven Verfahren aufgestellt, die allen Kindern und Jugendlichen in Europa angeboten werden sollten, die sich einer lebensrettenden allogenen SZT unterziehen müssen, und um genügend wissenschaftliche Nachweise für die Finanzierung dieser Verfahren durch die Gesundheitssysteme in Europa zu liefern (Dalle et al. 2017).
- In Anbetracht der Komplexität und der multidisziplinären Natur der Methoden zur Erhaltung der Fruchtbarkeit (FP) empfiehlt der PDWP, dass die FP-Arbeitsgruppe im jeweiligen Zentrum für Folgendes verantwortlich sein sollte: Identifizierung wirtschaftlicher Unterstützung/Hindernisse, die die Verfügbarkeit verschiede-

ner Methoden in verschiedenen Zentren einschränken können und die mit den Familien geklärt werden sollten (Dalle et al. 2017).

4.6.9 Sexualität bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Kinder mit einem Risiko für Wachstumsstörungen infolge einer Krebstherapie sollten regelmäßig untersucht werden, wobei ihr Wachstum auf dem entsprechenden Wachstumsdiagramm dargestellt wird.

Die Überwachung sollte ab dem Zeitpunkt des erwarteten Beginns der Pubertät durch die Fusion von Wachstumsfugen bei vollständiger sexueller Reifung häufiger erfolgen (Nobel Murray et al. 2015).

Obwohl wir wissen, dass einige Erwachsene nach der Transplantation psychologische und soziale Probleme haben, fehlen in der Literatur Informationen über die HZT-Population „Jugendliche und Jugendliche“ (*adolescents and young adult, AYA*) (Cooke et al. 2011).

Die AYA-Krebspopulation ist aus einer Vielzahl von sozialen, psychologischen und entwicklungsbezogenen Gründen eine gefährdete Gruppe. AYA-Patienten können auch eine gestörte endokrine Funktion, Störungen des Körperbildes und sexuelle Probleme haben (Cooke et al. 2011).

Wer sollte für das Gespräch mit Kindern zuständig sein? Es ist unmöglich, Eltern-Kind-Interaktionen zum Thema Fruchtbarkeit zu berücksichtigen, ohne das Problem innerhalb des größeren, komplizierten Themas der Eltern-Kind-Diskussionen über Sex zu formulieren, da beide untrennbar miteinander verbunden sind. Das Unbehagen bei Gesprächen über Sexualität wirkt sich auf die elterliche Bereitschaft und die Wahrnehmung der eigenen Kompetenz bei Gesprächen über die Fruchtbarkeit aus, insbesondere in Momenten mit hohem Stress (Clayman et al. 2007). Die wachsende Menge an Literatur zu Eltern-Kind-Gesprächen über Sex spiegelt die Tendenz der Mütter wider, dieses Thema häufiger mit ihren Kindern zu besprechen, insbesondere mit den Töchtern. Selbst wenn beide Elternteile beteiligt sind, sprechen sie eher mit den Töchtern als mit den Söhnen über Sex (Clayman et al. 2007).

Die Studie von Sloper aus dem Jahr 2006 kommt zu dem Schluss, dass die Fachleute das Thema früher, häufiger, unaufdringlich und unmissverständlich ansprechen sollten. Die Befragten wünschten sich, dass die Fachleute sie als Partner behandeln und ihren Beiträgen Vorrang vor denen ihrer Eltern einräumen würden.

4.6.10 Schlussfolgerung

Der Umgang mit der Erhaltung der Fruchtbarkeit bei der Krebsdiagnose ist auch für einen jungen erwachsenen Patienten eine Herausforderung. Dieses Problem ist noch komplexer für pädiatrische Patienten, bei denen die Entscheidungsfindung im Allgemeinen auf die Eltern fällt, aber hohe Krebsüberlebensraten die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Überlebende später im Leben mit Unfruchtbarkeit konfrontiert werden müssen. Eltern und heranwachsende Patienten berichten, dass es ihnen am wichtigsten ist, gesund zu sein, und dass sie zwar an Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit interessiert sind, aber möglicherweise nicht bereit sind, die Behandlung zu verschieben, um diese Optionen zu nutzen. Die optimale Versorgung von pädiatrischen Krebspatienten, die sich einer gonadotoxischen Therapie unterziehen, sollte die Aufnahme in verfügbare Studien umfassen, die das Wissen über die Auswirkungen der Therapie auf die Fruchtbarkeit sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten weiter verfeinern werden. Patienten und Familien benötigen bei der Diagnose Informationen über die möglichen Auswirkungen der Therapie auf die Fruchtbarkeit sowie die Überweisung an geeignete Spezialisten zur Erhaltung der Fruchtbarkeit, falls gewünscht. Studien und Ressourcen, die fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen wie die Kryokonservierung der Eierstöcke ermöglichen, sollten ausgeweitet werden; eine angemessene Ausbildung und Unterstützung des onkologischen Personals, das Risikopatienten untersucht, ist von entscheidender Bedeutung. Bei Patienten, die sich vor der Behandlung keinen fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen unterzogen haben, ist eine sorgfältige Überwachung der Fortpflanzungsfähigkeit gerechtfertigt, und die heutigen Technologien werden es vielen dieser Patienten immer noch ermöglichen, ihre eigenen biologischen Kinder zu bekommen. (Dilley 2007).

4.7 Transplantationsabklärung

Die HSZT wird oft als Teil eines therapeutischen Weges betrachtet, der vom Ansprechen auf die Krankheit und der anfänglichen Symptomatik abhängt. Sie wird oft als Konsolidierungsbehandlung vorgeschlagen, um ein Rezidiv der Krankheit des Patienten zu vermeiden. Bevor eine Transplantation in Erwägung gezogen wird, muss sichergestellt sein, dass der Empfänger den Eingriff ohne übermäßiges Risiko überstehen kann und dass keine Kontrain-

dikation vorliegt und der Krankheitsstatus für den Eingriff geeignet ist. Die Transplantation bei Patienten mit rezidivierender oder rezidivierender Krankheit bringt angesichts der Risiken des Verfahrens wahrscheinlich keinen ausreichenden Nutzen für den Patienten und wird oft als aussichtslos angesehen. Vor der Transplantation müssen Untersuchungen (Krankheitsstatus, Blutuntersuchungen mit virologischem Status, radiologische, kardiologische, Lungen- und Nierenuntersuchungen) durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie die medizinische Freigabe des Spenders und die Verfügbarkeit der Zellen sind entscheidend, um sicherzustellen, dass die Transplantation eine sinnvolle Option ist.

Die Ergebnisse dieser Beurteilung vor der Transplantation helfen, die Transplantationsmodalität zu bestimmen und anzupassen: Konditionierungsregime, Art des Transplantats, Stammzellenquelle und die Strategie für die Zeit nach erfolgter Transplantation (Immunmodulation, DLI). Dies ermöglicht es dem Arzt auch, Anomalien zu erkennen, die zu Komplikationen nach erfolgter Transplantation führen könnten. Diese vollständige Überprüfung dient als Referenz und erleichtert den Vergleich der Ergebnisse der vor und nach der Transplantation durchgeführten Untersuchungen. In einigen Fällen kann die Abklärung/Beurteilung vor der Transplantation zu dem Schluss kommen, dass das Transplantationsrisiko zu groß ist und eine Transplantation daher aufgrund der höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten keine geeignete Option mehr ist, was mit dem Patienten besprochen werden sollte. Die zuvor erwähnten Morbiditätsindizes sind nützlich, um dies zu bestimmen.

Während der Transplantationsabklärung sollte dem Patienten angeboten werden, andere Mitglieder des multidisziplinären Teams zu treffen, wie Sozialarbeiter, Ernährungsberater, Physiotherapeut und Psychologe, wenn möglich.

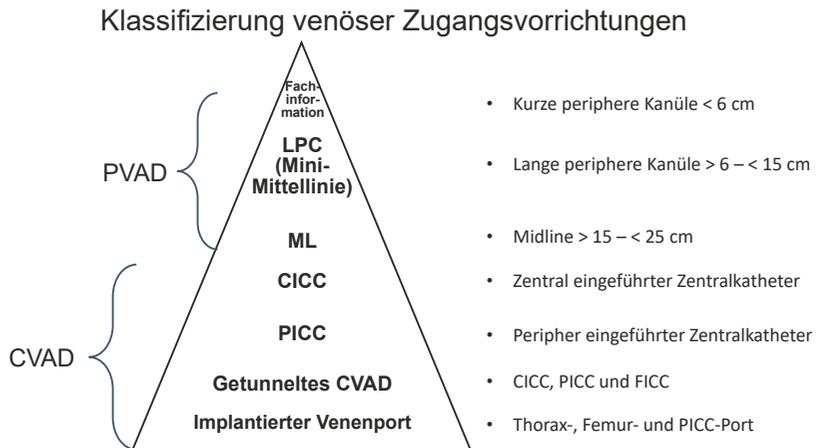
Die Transplantationsabklärung kann von Zentrum zu Zentrum variieren und hängt von der klinischen Indikation ab. Die nachstehende Liste ist nicht ausschließlich, sondern gibt Hinweise auf die vor der Transplantationsaufnahme erforderliche Abklärung. In der Regel wird der Transplantationskoordinator diese Informationen und Ergebnisse organisieren und zusammentragen.

- Probe gruppieren und speichern.
 - HLA-Antikörper-Screening.
 - Gerinnung.
 - Gewebetypisierung und Verifizierungstypisierung von Patient und Spender für allogene Transplantationen.
 - Bei Patienten, die vor der Transplantation stark transfundiert wurden, sollten Serumferritinspiegel zur Bestimmung einer Eisenüberladung von > 1000 ng/ml gemessen werden.
 - Die Herzfunktion wird mittels Echokardiogramm (ECHO) oder MUGA-Scan beurteilt (ECHO ist empfehlenswert). Gesunde Personen haben typischerweise eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zwischen 50 % und 65 %.
 - Berechnete Kreatinin-Clearance oder eGFR zur Einschätzung der Nierenfunktion.
 - Lungenfunktionstests.
 - Knochenmarkspirat- und Trephin +/- -Zytopenetik, abhängig von der Erkrankung und Zytopenetik bei der Diagnose.
 - Lumbalpunktion +/- IT-Chemotherapie bei akuter lymphatischer Leukämie oder ZNS-Krankheit/anderer klinischer Indikation.
 - CT-/PET-Scan für Lymphompatienten und andere klinisch indizierte Patientengruppe.
 - Doppellumiger zentraler Venenkatheter.
 - EKG – ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm.
- Ausreichende Zellentnahmen sind erforderlich mit folgenden Mindestmengen: PBSC (HPC-A) von 2×10^6 /kg CD34⁺ oder KM (HPC-M) von $2,0 \times 10^8$ /kg MNC-Zellen zur Infusion, sofern nicht anders vom Transplantationsberater für autologe Transplantation angewiesen, und PBSC (HPC-A) von 4×10^6 /kg CD34⁺ oder KM (HPC-M) von $4,0 \times 10^8$ /kg für vom Spender gewonnene Zellinfusion. Die Ergebnisse der Spenderzellentnahme sind normalerweise vor der Aufnahme nicht bekannt, da die Spenderzellen oft nicht kryokonserviert sind und einen Tag vor der Infusion koordiniert werden (die lokale Richtlinie kann leicht abweichen), aber Freigabe und Einwilligung des Spenders müssen vor der Aufnahme des Patienten bestätigt werden.

4.8 Venöse Zugangsvorrichtungen: Grundsätze der Platzierung und Pflege

Seit der Einführung von Gefäßkathetern (*vascular access devices*, VAD) im siebzehnten Jahrhundert und den ersten intravenösen (i.v.) Infusionsverfahren

Abb. 4.1 Klassifikation venöser Zugänge: zentral und peripher



ren während der Cholera-Epidemie im Jahr 1832 (Rivera et al. 2005) entwickelt sich die i.v. Therapie langsam zu einem Teil der Behandlung, die alle hämatologischen Patienten erhalten werden. In den meisten Ländern wird die Infusionstherapie mit einer hohen Inzidenz von Komplikationen unterschätzt. Obwohl die positive Wirkung eines Infusionsteams gut belegt ist (Brunelle 2003; Rutledge und Orr 2005), stellt die i.v. Therapie für die meisten Patienten immer noch eine große Belastung dar. Dem Gesundheitspersonal fehlt es immer noch an den modernsten Kenntnissen und Fähigkeiten, um die passende Wahl für die jeweiligen Patienten zu treffen und das VAD richtig einzusetzen. Für den venösen Zugang stehen uns nun mehrere VAD-Optionen zur Auswahl. Die aktuellste Übersicht über VAD zeigt alle jetzt verfügbaren Optionen (Abb. 4.1). (von Folie).

In vielen Zentren besteht die erste Option für den Gefäßzugang in dem Einsetzen eines peripheren Venenkatheters (PVK) für die anfängliche i.v. Therapie. Beim Einsetzen durch erfahrene medizinische Fachkräfte in die richtige Vene für die jeweilige Indikation ist ein PVK häufig der erste VAD, der dem Patienten angeboten wird. Leider werden PVKs für reizende Infusionen weiterhin verwendet, solange die Venen zugänglich sind. Selbst kleine Venen im hinteren Bereich der Hände, Handgelenke und der Venen ante cubitalis werden verwendet, selbst wenn dies die Mobilität der Hände und Arme einschränkt und häufig eine chemische Phlebitis verursacht. Sobald periphere Venen mit konventionellen Methoden nicht mehr zugänglich sind und mehrere „Experten“ des Krankenhauses auf die letzten Venen zugegriffen haben, findet sich eine Alternative in einem getunnelten Vena subclavia oder jugularen Zentralvenenkatheter (CVAD), hauptsächlich in den sogenannten Broviac- und Hickman-Kathetern, benannt nach den Erfindern dieser VADs. Ein ve-

nöser Zugangsport (*venous access port*, VAP) ist in der hämatologischen Behandlung kaum zu sehen. Der invasivere Eingriff bei der subkutanen Implantation dieser VADs und das hohe Risiko bei der Explantation dieser Art von VADs machen die VAP in der Hämatologie zu keiner echten Option.

Bei den EBMT-Kongressen beschränkt sich die Aufmerksamkeit für vaskuläre Zugänge hauptsächlich auf die Pflege und Wartung von CVADs im Rahmen des jährlichen Kongressprogramms der Gruppe der Pflegefachpersonen. Es wird vorgeschlagen, dass der Gefäßzugang im EBMT-Programm sowohl für Ärzte als auch für Pflegefachpersonen mehr Aufmerksamkeit erhalten und ein multidisziplinärer Ansatz gewählt werden sollte. Der Gefäßzugang sollte nicht auf die Pflege und Wartung nach dem Einsetzen des VAD beschränkt sein, sondern sich auf das Wohlbefinden und die Patientensicherheit konzentrieren. Ein Algorithmus zur Auswahl des passenden VAD für den jeweiligen Patienten sollte mit der Diagnose und dem Behandlungsplan beginnen. Welches der beste VAD ist, sollte auf der Grundlage des pH-Werts und der Osmolarität der während der gesamten Behandlungsphase verwendeten Medikamente und des Venenzustands entschieden werden; es sollte auch die Option für eine (Teil-)Infusionsbehandlung zu Hause berücksichtigt werden. Im Jahr 2008 wurde in der UMC Utrecht, Niederlande, ein Modell für die VAD-Auswahl bei nicht akuten Patienten eingeführt (Giesen et al. 2008) (Abb. 4.2).

Um das bevorzugte VAD auf dem neuesten Stand der Technik einführen zu können, sind umfangreiche Fachkenntnisse, die besten Materialien, Geräte und Fähigkeiten erforderlich. Die *Infusionstherapiestandards der Praxis* schlagen vor, ein Infusionsteam für das Einsetzen, das Management und die Entfernung von peripheren und zentralvenösen Zugangsvorrichtungen (CVAD) einzurichten

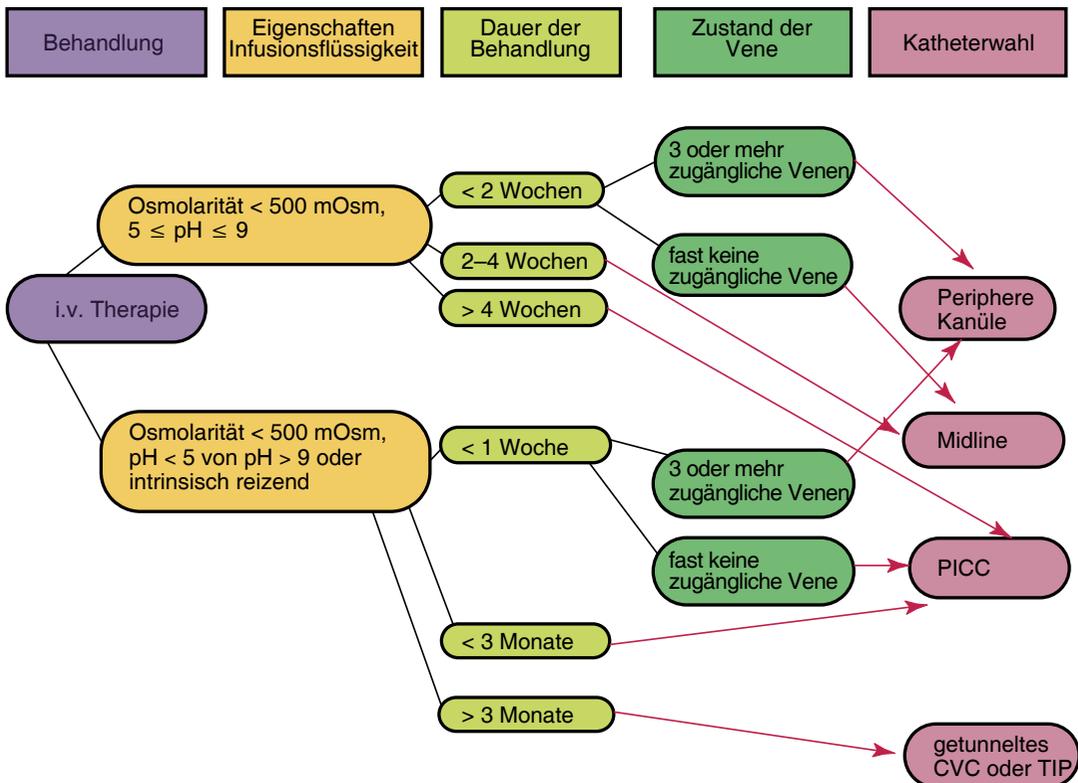


Abb. 4.2 Algorithmus für den intravenösen Zugang zur nicht akuten Behandlung bei Erwachsenen, University Medical Center Utrecht, 2008

oder aufrechtzuerhalten (Gorski et al. 2016). Dieses Kapitel konzentriert sich hauptsächlich auf das Einsetzen und die Pflege von VAD, die bei hämatologischen Patienten verwendet werden. Basierend auf den hämatologischen Patientenmerkmalen werden nur getunnelte CVAD, wie z. B. zentral eingeführte zentralvenöse Katheter (*centrally inserted central catheter*, CICC) und peripher eingeführte zentralvenöse Katheter (*peripherally inserted central catheter*, PICC), behandelt.

4.8.1 Gefäßkatheter

Für alle hämatologischen Patienten ist ein Zugang zum Venensystem erforderlich. Der Zugang kann auf die Entnahme von Blut für Forschungs- und Diagnosezwecke und/oder die Verabreichung von Flüssigkeiten, Medikamenten und Blutbestandteilen beschränkt sein. Für die Blutentnahme durch Venenpunktion wird eine Stahlnadel verwendet, die sofort nach der Entnahme der Blutproben mit einem Vakuum-Entnahmesystem entfernt wird.

Für die i.v. Therapie gibt es zwei Optionen, die verwendet werden können. Option eins ist ein PVK (Abb. 4.1a): ein kurzer flexibler Katheter, der in ei-

ner peripheren Vene mit eingeschränktem Blutfluss endet. Wie in Abb. 4.1 zu sehen, sollte ein PVK nur für nicht-vesikante Arzneimittel mit einer Osmolarität von < 600 mOsm/l über einen kurzen Zeitraum verwendet werden. Ein alternativer PVK kann ein Midline-Katheter sein. Dieser VAD wird in den Oberarm eingeführt und die Spitze liegt in der Vena cephalica, Vena brachialis oder Vena basilica.

Option 2 ist ein CVAD bei der die Spitze des Katheters in einer Zentralvene mit hohem Blutfluss endet. Die Definition für alle CVAD ist, dass die distale Spitze in einer großen Vene in der Nähe des Herzens endet, der Vena cava superior (VCS) oder der Vena cava inferior (IVC) bei femoralen Kathetern. Bei Erwachsenen haben sowohl die VCS als auch die VCI einen Blutfluss von bis zu 2–2,5 Litern pro Minute, und die Verdünnung der Medikamente erfolgt so schnell, dass das Endothel nicht beschädigt wird.

Im Bereich der CVAD wird ein PICC (Abb. 4.1g) häufiger bei hämatologischen Patienten beobachtet, oft als Alternative für einen getunnelten CICC, wie z. B. ein Hickman-Katheter.

Das Einführen eines PICC ist sicher und nicht invasiv und kann auch bei niedrigen Thrombozytenzahlen durchgeführt werden. Der PICC wird

Abb. 4.3
Unterschiedliche
Kathedertypen und
deren Namen

Verwenden Sie die gleichen Namen (Nomenklatur)

- Periphere Kanüle
- Lange Kanüle
- Midline
- PICC
- Subclavia/axillaris, Jugularis-Katheter
- Femoralis-Katheter
- Getunnelter ZVK
- Implantiertes Port
 - Arm-Port, Thorax-Port
- PVK: Peripher i.v. < 6 cm
- Mini-Midline > 6 – < 12 cm
- Midline > 12 – < 25 cm
- PICC: Peripher eingeführter Zentralkatheter
- CICC: Zentral eingeführter Zentralkatheter
- FICC: Femoral eingeführter Zentralkatheter
- Hickmann, Broviac, PICC
- PICC-Port, Gefäßzugangsport



Tabelle 4.1 Katheterbedingte Blutstrominfektionen (CRBSI) in PICC

	Anzahl Katheter	Kathetertage	Anzahl Blutstrominfektionen (BSI)	CRBSI pro 100 Geräte	CRBSI pro 1000 Kathetertage
UMC stationär	418	13,258	11	2,63	0,82
UMC ambulant	92	4397	1	1,09	0,23
UMC stationär und ambulant	510	17,655	12	2,35	0,68
Maki stationär	625	7137	35	2,4	2,1
Maki ambulant	2813	98,702	15	3,5	1,0
Maki stationär und ambulant	3566		112	3,1	1,1

erstmalig 1975 von Hoshal (1975) beschrieben und hat sich zu einem VAD entwickelt, der die erste Option sein kann, wenn ein zentralvenöser Zugang bei hämatologischen Patienten erforderlich ist. Ein PICC kann als Alternative zu subclavianen, internen Jugularis- oder Femoralis-Venenkathetern verwendet werden. CICC wie subclavianische oder interne Jugularis-Katheter können einen Pneumothorax verursachen, und Femoralis-Katheter sind relativ anfällig für Infektionen. PICC haben diese Nachteile nicht.

Ein kürzlich in der MAGIC-Arbeit veröffentlichter Algorithmus basiert auf den neuesten Erkenntnissen und wird von VA-Experten aus vielen Ländern unterstützt. Diese und andere Teile dieser Veröffentlichung können auch bei Ihrer täglichen Arbeit hilfreich sein (Abb. 4.3). (von der Folie).

Frühe Studien zeigen, dass ein PICC eine sichere und zuverlässige Option für den zentralvenösen Zugang ist (Maki et al. 2006; van Boxtel et al. 2008) (Tabelle 4.1).

Jüngste Ergebnisse kommen sogar annähernd auf null Infektionen bei PICC, wenn ein Bündel präventiver Maßnahmen ergriffen wird (Harnage 2013). Dieses Bündel umfasst:

- Auswahl des Zentrums.
- Hautdesinfektion mit 2 % Chlorhexidin in 70 % Gluconat.

- Händehygiene.
- Maximale Barrieremaßnahmen.
- Tägliche Kontrolle bei Indikation.
- Tägliche Kontrolle der Komplikationen.

Viele Kliniker haben immer noch die altmodische Vorstellung, dass ein PICC eine hohe Inzidenz von Infektionen und Thrombosen aufweist, oft basierend auf ihren eigenen Erfahrungen mit Trommelkathetern und dem Intrakatheter. Seit der Einführung des ultraschallgeführten Einsetzens von PICC um 2004 und der Einführung von Techniken zur Ortung der EKG-Spitze sollten nur gut konzipierte Studien, die nach 2005 durchgeführt wurden, ausgewertet und für lokale Richtlinien zur Auswahl und zum Einsetzen von VAD verwendet werden.

Die korrekte Position einer CVAD-Spitze befindet sich im unteren Drittel der VCS (Gorski et al. 2016), im cavoatrialen Übergang (*cavoatrial junction*, CAJ) oder im rechten Vorhof (*right atrium*, RA), im unteren Drittel der VCS oder RA, in der cavoatrialen Region oder in der RA und in der VCS neben der RA. Ein CVAD (PICC und CICC) kann über einen längeren Zeitraum verwendet werden, z. B. für mehrere, extensive oder Langzeit-Chemotherapiebehandlungen, längere Antibiotikatherapie oder verlängerte totale parenterale Ernährung (TPE). Die Position der

Tabelle 4.2 Verringerung des Blutflusses basierend auf dem Venendurchmesser im Vergleich zur Kathetergröße

Vene	Anfänglicher Durchfluss	2 Fr		4 Fr		6 Fr		8 Fr	
Cephalica (4 mm)	10	5	48 %	3	28 %	1,5	14 %	0,5	0,5 %
Brachialis (5 mm)	25	13	53 %	9	36 %	6	22 %	9	12 %
Basilica (6 mm)	52	29	56 %	21	41 %	15	28 %	9	18 %
Axillar (8 mm)	164	100	61 %	79	48 %	62	38 %	47	28 %
Subclavia (10 mm)	400	256	64 %	212	53 %	175	44 %	143	36 %

Katheterspitze ist sehr wichtig, um Thrombosen vorzubeugen. Für die geringste Thrombosen-Inzidenz sollte die distale Spitze des CVAD an der Verbindung zwischen der Vena cava superior und dem rechten Vorhof platziert werden (Debourdeau et al. 2009). In einer Studie von Cadman wiesen CVAD mit der Spitze in distaler Position (unteres Drittel der VCS oder des rechten Vorhofs) eine Thrombosen-Inzidenz von 2,6 % auf. Bei CVAD mit proximal positionierten Spitzen war die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose 16-mal höher als bei solchen mit distal positionierten Spitzen. Bei keinem der 58 CVAD mit der Spitze im rechten Vorhof kam es zu Thrombosen oder Komplikationen (Cadman et al. 2004).

Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Thromboseprophylaxe ist das Venen-Katheter-Verhältnis bei der Wahl der Kathetergröße. Basierend auf der Nifong-Studie sollte das Katheter-Venen-Verhältnis mindestens 1 zu 3 betragen. Bei einem 4-French-Katheter sollte der Venendurchmesser beispielsweise einen Mindestdurchmesser von 4 mm haben. Bei einem 5-French-Katheter sollte der Durchmesser mindestens 5 mm usw. betragen. (Nifong und McDevitt 2011) (Tabelle 4.2).

Leider basieren viele Daten, die zur Erstellung von Leitlinien und/oder lokalen Richtlinien für die VAD-Auswahl verwendet werden, auf schlecht konzipierten retrospektiven Studien. Auf dem World Congress Vascular Access (WoCoVA) 2016 präsentierte Pittiruti eine gründliche Analyse aller veröffentlichten Arbeiten zu katheterbedingter Thrombose (catheter-related thrombosis, CRT). Relevante Kriterien, wie das Verhältnis Vene zu Katheter und die Position der Spitze, werden oft nicht als Ergebniskriterien herangezogen. In der Übersichtsarbeit von Pilker et al. schlossen die Autoren in ihre Analyse für PICC-bedingte Thrombosen mindestens fünf Studien ein, bei denen PICC ohne Ultraschall eingeführt wurden.

In einer der Studien wurde unabhängig vom Venendurchmesser die gleiche Größe PICC verwendet. Nur drei der Studien hatten diagnostische Kriterien für Thrombose aufgeführt. Keine Studie war prospektiv und/oder randomisiert (Pikwer et al. 2013). Die „Meta-Analyse“ von Chopra umfasste alle Arten von klinischen Arbeiten (retro-

spektiv, nicht-randomisiert usw.) und sogar Zusammenfassungen und Arbeiten, die in nicht von Fachleuten geprüften Zeitschriften veröffentlicht wurden. Bei mindestens 14 der 64 ausgewerteten Studien wurde veraltete PICC verwendet, die ohne Mikroeingührung und ohne Ultraschall an der Fossa ante cubitalis eingeführt wurden (Chopra et al. 2013). Fallouh und Kollegen haben in ihrer Arbeit keine systematische Auswertung der Studien vorgenommen; sie diskutieren lediglich einige Studien aus der Literatur (Fallouh et al. 2015). Die Übersichtsarbeit von Zochios folgt keiner systematischen Methodik. Sie beschreibt einige Studien über PICC-bedingte Thrombose. Darüber hinaus sind die meisten der in seiner Übersichtsarbeit zitierten Studien von Bias betroffen, die mit der Einführtechnik, der Art des verwendeten Geräts (ungeeignetes Kaliber) und dem retrospektiven Design zusammenhängen.

In den jüngsten Studien an hämatologischen Patienten mit PICC variiert die CRT-Rate zwischen 0 und 5,8 %. Auch bei gut analysierten Studien ist immer noch offensichtlich, dass die erwartete CRT-Rate mit PICC sich nicht wirklich von der erwarteten CRT-Rate mit CICC unterscheidet. Wenn ein Einführbündel wie das GA-VeCeLT (Gruppo Aperto di Studio 'Gli Accessi Venosi Centrali)-Bündel zur CRT-Prävention implementiert wird, sind die besten Optionen zur Verhinderung einer CRT folgende:

1. Richtige Wahl der Vene.
2. Minimales Trauma während der Venenpunktion.
3. Angemessene Position der Spitze.
4. Ordnungsgemäße Fixierung.

Vor Beginn des eigentlichen Einsetzens sollte die ausgewählte Vene gut untersucht und der Durchmesser der Vene dokumentiert werden.

Wie bei allen VAD-Einführtechniken sind Materialien und Verfahren sowie Pflege und Wartung sehr wichtig. Um eine hochwertige i.v. Behandlung zu bieten und die Patientensicherheit und -zufriedenheit zu verbessern, sollten das Einsetzen und die Anwendung von VAD nur von gut ausgebildeten und zertifizierten medizinischen Fachpersonen erfolgen. Der Gefäßzugang sollte

ein Spezialgebiet sein, das auf klaren, durch Kriterien zertifizierten Schulungsprogrammen und modernsten Materialien und Verfahren basiert (Moureau et al. 2013).

Obwohl das Protokoll für das Einsetzen in jedem Land etwas anders sein kann, sollte ein hochmodernes Protokoll verfügbar sein und nur von VA-Experten ausgeführt werden.

4.8.2 Pflege und Wartung

Wenn ein CVAD in der richtigen Vene platziert wird und die Katheterspitze richtig positioniert ist, sollte das VAD mit der geringstmöglichen Komplikationsrate ordnungsgemäß funktionieren. Die Pflegefachperson, die den Katheter verwendet, sollte sich vergewissern, dass der Katheter voll funktionsfähig ist, bevor Medikamente verabreicht werden. Man muss sich der Funktionsfähigkeit sicher sein, um die Verantwortung für eine Infusion zu übernehmen. Ein Rückfluss von Blut ist ein guter Parameter, aber nicht immer möglich, wenn die Spitze schlecht positioniert ist oder sich ein kleiner Thrombus an der Katheterspitze befindet, der eine Infusion, aber keine Aspiration von Blut ermöglicht. Wenn dieses Problem seit dem Einsetzen des CVAD auftritt, ist höchstwahrscheinlich der Katheter zu kurz. Wenn es nach einiger Zeit auftritt und anfangs normal funktioniert, könnte es sich um einen „kleinen“ Thrombus an der Katheterspitze handeln. Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs könnte Teil der Untersuchung sein. Eine Urokinase- oder Alteplase-Instillation in den Katheter hilft, die Durchgängigkeit wiederherzustellen, wenn ein Thrombus an der Spitze die Aspiration von Blut verhindert. Die wöchentliche Pflege des Katheters und der Einführstelle ist bei einem gut verschlossenen, getunnelten CVAD mit subkutaner Manschette anders. Dieser CVAD vom Hickman-Typ benötigt keinen Verband, der die Eintrittsstelle bedeckt (Gorski et al. 2016). Ein PICC und andere nicht getunnelte CVADs erfordern einen wöchentlichen Verbandwechsel. Wenn bei Hautreizungen oder Allergien sterile Gaze verwendet wird, muss der Verband alle 2 Tage gewechselt werden.

4.8.3 Spülen und Verschließen

Die optimale Funktion eines CVAD sollte durch Verwendung eines strengen Spül- und Verschlussprotokolls möglich sein. In den meisten Protokollen zur Verhinderung von Verstopfungen bei

CVADs wird immer noch eine Heparinlösung verwendet. Eine kürzlich in Leuven, Belgien, durchgeführte Untersuchung im Rahmen einer randomisierten Studie ergab, dass normale Kochsalzlösung eine sichere und wirksame Verschlusslösung für implantierbare Ports ist, wenn gleichzeitig ein strenges Protokoll für das Einsetzen und die Wartung des Katheters befolgt wird (Goossens et al. 2013). Diese Schlussfolgerung stützt die Hypothese, dass ein Katheterlumen nicht verstopft, wenn Materialien wie neutrale oder nadelfreie Konnektoren mit positiver Verdrängung verwendet werden, und dass die Methode des Spülens und Verschließens nicht zulässt, dass Blut oder Medikamente an der Katheterwand haften. Die Vermeidung von Adhäsionen an der Katheterwand reduziert auch den Biofilm und die Bakteriämie.

4.8.4 Fixierung

Die Verwendung von Klebeband oder Nähten ist für die Fixierung oder VAD-Stabilisierung nicht wirksam. Vernähen sollte vermieden werden, um Nadelstichverletzungen und Infektionen zu vermeiden. Es gibt verschiedene Arten von Fixiervorrichtungen. Häufig wird ein Hautschutz verwendet, der den Katheter auf der Haut befestigt, die mit einer semipermeablen Folie bedeckt ist. Diese Fixiervorrichtungen sollten zusammen mit dem wöchentlichen Verbandwechsel ausgetauscht werden. Wenn der Verbandwechsel nicht sorgfältig durchgeführt wird, besteht ein großes Risiko, dass der Katheter verrutscht, was das Risiko von Infektionen an der Einstichstelle erhöht. Eine kürzlich eingeführte subkutane Fixiervorrichtung, eine Verankerungsvorrichtung, hält den Katheter in situ und bleibt während der Nutzungsdauer des Katheters in situ. Dieses Instrument lässt sich leicht entfernen, nachdem der Katheter entfernt wurde, indem die Basis zusammengefaltet oder nach Zerschneiden der Basis in zwei Teile fest an den beiden Teilen gezogen wird. Die Nitinol-Ankerstücke dehnen sich und schädigen die Haut nicht und verursachen auch keine Schmerzen. Wie für alle Einsetzungs- und Pflegeprotokolle ist auch für das Einsetzen und Entfernen eine Schulung erforderlich.

4.8.5 Verstopfung

Die Pflegefachperson, die den Katheter verwendet, sollte sich vergewissern, dass der Katheter voll funktionsfähig ist, bevor Medikamente ver-

abreicht werden. Man muss sich der Funktionsfähigkeit sicher sein, um die Verantwortung für eine Infusion zu übernehmen. Ein Rückfluss von Blut ist ein guter Parameter, aber nicht immer möglich, wenn die Spitze schlecht positioniert ist oder sich ein kleiner Thrombus an der Katheterspitze befindet, der eine Infusion, aber keine Aspiration von Blut ermöglicht. Wenn dieses Problem seit dem Einsetzen des CVAD auftritt, ist höchstwahrscheinlich der Katheter zu kurz und die Aspiration blockiert, wenn die Öffnung des CVAD an die Venenwand angesaugt wird. Zur Bestätigung der Diagnosen sollte eine Röntgenaufnahme gemacht werden. Tritt direkt nach der Entnahme von Blutproben aus dem Katheterlumen eine partielle Okklusion (einfache Infusion, aber kein Blutrückfluss) auf, ist das Lumen höchstwahrscheinlich durch Hämolyse von Blut im Katheter verstopft oder es könnte sich um einen „kleinen“ Thrombus an der Katheterspitze handeln. Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs könnte Teil der Untersuchung sein. Eine Urokinase- oder Alteplase-Instillation in den Katheter hilft, die Durchgängigkeit wiederherzustellen, wenn ein Thrombus an der Spitze die Aspiration von Blut verhindert. CVAD sollten regelmäßig auf ihre Durchlässigkeit und adäquate Funktion überprüft werden, die durch die Fähigkeit, den Katheter ohne Widerstand zu spülen und einen Blutrückfluss zu gewährleisten, definiert ist. Wenn das VAD verstopft ist, sollte die Wiederherstellung nach der Beurteilung des Ursprungs der Dysfunktion erfolgen. Wenn direkt nach dem Einsetzen kein Blutrückfluss möglich ist, ist der Katheter möglicherweise zu kurz.

Ein Thrombolytikum wie Urokinase kann zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit verwendet werden. Eine Durchstechflasche mit 10.000 IE sollte in 2 ml Kochsalzlösung verdünnt werden. Das geschätzte Volumen des Katheterlumens sollte instilliert und 30–60 Minuten lang belassen werden, bevor die Lösung aspiriert wird. Es kann auch eine langsame Infusion von 10.000 IE Urokinase durchgeführt werden. Die Anwendung dieses Protokolls erfolgt nur auf ärztliche Anordnung und ist abhängig vom Gerinnungsstatus des Patienten.

Zur Wiederherstellung eines vollständig verstopften Katheterlumens kann ein Unterdruckverfahren zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit verwendet werden. Ein Dreiweghahn wird direkt am verstopften Lumen platziert. Eine leere 20-ml-Spritze wird auf einer Seite angeschlossen. Eine 2-ml-Spritze mit 10.000 IE Urokinase wird an die andere Seite angeschlossen.

Wenn der Absperrhahn zwischen der 2-ml-Spritze und dem Lumen geöffnet ist, entsteht ein festes Vakuum. Beim Absaugen wird der Absperrhahn auf den Urokinase-Katheter umgestellt. Wiederholen Sie dies ein zweites Mal. Diese Situation 30–60 Minuten belassen und die Durchgängigkeit überprüfen. Falls nicht erfolgreich, kann dieses Verfahren einmal wiederholt werden. In den meisten Fällen wird die Durchgängigkeit wiederhergestellt, wenn dies ordnungsgemäß durchgeführt wird. Wenn nicht, könnte es auch nach ein paar Stunden noch eine Wirkung zeigen. Dieses Verfahren sollte nur nach Schulung und ärztlicher Anordnung durchgeführt werden. Es verhindert die ungewollte Entfernung des CVAD und ist eine sichere, kostengünstige und patientenfreundliche Methode. Wenn der Ursprung der Verstopfung ein saures Arzneimittelpräzipitat ist (niedriger pH-Wert, weniger als 6), verwenden Sie eine 0,1 N Salzsäurelösung zum Auflösen der Verstopfung. Bei alkalischem Wirkstoffpräzipitat (pH größer als 7) sollte Natriumbicarbonat 8,4 % oder Natriumhydroxid 0,1 mmol/l verwendet werden. Wenn die Verstopfung von Lipidrückständen herrührt, sollte 70%iges Ethanol in einer ausreichenden Menge verwendet werden, um das Katheterlumen zu füllen. Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Dosis von 0,55 ml/kg verwendet, wobei die maximale Dosis 3 ml nicht überschreiten sollte. Ethanol mit Vorsicht mit Polyurethan-CVAD verwenden, da Ethanol das Kathetermaterial beschädigen kann; siehe Herstelleranweisungen für Gefäßzugangsggeräte (VAD) bezüglich der Anwendung bei jeglicher Alkoholexposition (Gorski et al. 2016).

4.8.6 Entfernung des CVAD

Wenn die Indikation für das VAD nicht mehr gegeben ist oder wenn das VAD eine Quelle für unlösbare Komplikationen ist, ist eine Entfernung indiziert. Abhängig von der Art des CVAD kann die Entfernung im Operationssaal, am Krankenbett oder zu Hause beim Patienten erfolgen.

Eine Entfernung des venösen Zugangsports (VAP) kann nur als steriler chirurgischer Eingriff durchgeführt werden und erfolgt meistens im Operationssaal. Auch die Entfernung eines getunnelten, mit einer Manschette versehenen CVAD ist ein invasiver Eingriff. Ein PICC kann jedoch auch dann am Patientenbett oder außerhalb des Klinikums entfernt werden, wenn der PICC getunnelt ist. Nach dem Entfernen des Verbands und der Fixiervorrichtung kann der PICC

ganz einfach durch leichtes Ziehen am Katheter entfernt werden. Nach der Entfernung und der Überprüfung der vollständigen Entfernung wird nicht viel Blut austreten, aber es ist eine Kompression der Eintrittsstelle erforderlich, um eine Luftembolie zu vermeiden. Die Eintrittsstelle wird mit einem Verband aus steriler Gaze oder Folie abgedeckt. Wenn der Widerstand beim Entfernen zu groß ist, kann es helfen, Wärme zuzuführen und es nach 10 Minuten erneut zu versuchen. Wenn es immer noch nicht möglich ist, den Katheter zu entfernen, sollte ein spezialisierter Kollege hinzugezogen werden. Wenn der Verdacht auf Sepsis besteht, sollte die „sterile“ Spitze des CVAD entnommen und zur Kultivierung eingeschickt werden.

Wenn ein PICC am Ende der Indikation ohne Probleme entfernt wird, kann dieselbe Stelle für einen zukünftigen Zugang über dieselbe Vene verwendet werden. Vor dem Einsetzen des CVAD sollte eine gründliche Beurteilung, einschließlich Scannen des Katheterverlaufs, durchgeführt werden.

4.8.7 Beurteilung der Krankheit vor der Transplantation

Diagnose und Prognose basieren auf der morphologischen Untersuchung der Blut- und Knochenmarkblasten, dem Immunphänotyp und der zytogenetischen und molekularen Studie.

Remission kann definiert werden als das Verschwinden klinischer Anzeichen (Anämie, Infektionen, Blutungen, Gingivahypertrophie, Hepatomegalie, kutane Leukämie usw.), wobei jedoch eine Korrektur der Zytopenien und das Verschwinden der medullären Blasten mit einer normalen/normalisierenden Reifung der Knochenmarkfunktion beobachtet werden sollte. Darüber hinaus können neuere und ausgefeilte Methoden (Durchflusszytometrie, Molekularbiologie) die Verfolgung der „minimalen Resterkrankung“ (*minimal residual disease*, MRD) ermöglichen.

Diagnose und Remission können durch eines oder mehrere der folgenden Verfahren bestimmt werden:

- Hämatologischer Status: Eine Überprüfung des Blutes und Knochenmarks würde auf den Prozentsatz der normalen/abnormalen Zellpopulation hinweisen.
- Zytogenetik: Karyotyp normalisiert sich – zytogenetische Anomalien verschwinden (Sensitivität: 1/100).

- Molekular: Molekularbiologie (minimale Resterkrankung) – nicht nachweisbare Transkription (Sensitivität: 1/10000 bis 1/100000).
- Bildgebung: CT-/PET-Scan, MRT-Scan.
- Blut- und Urintests (Myelom).

4.9 Die Fürsprache-Rolle von HSZT-Pflegfachkräften

Die Vorbereitung des Patienten auf die HSZT umfasst die Anwendung von Chemo- und/oder Strahlentherapie, um die Grunderkrankung des Patienten zu beseitigen. Dieser erste Schritt führt zu einer Immunsuppression, um eine Aplasie des Knochenmarks auszulösen und so eine Transplantatabstoßung zu verhindern (Ortega et al. 2004).

Während des gesamten Eingriffs benötigt der Patient besondere Pflege, um die mit der Behandlung verbundenen Komplikationen zu überwinden. Pflegefachkräfte müssen sich der möglichen Komplikationen bewusst sein und zur Verhinderung oder Früherkennung von alarmierenden Anzeichen wie Sepsis, Flüssigkeitsüberlastung und Organdysfunktion beitragen sowie geeignete Maßnahmen ergreifen, um unerwünschte Wirkungen zu minimieren und das klinische Gleichgewicht des Patienten wiederherzustellen. Diese Versorgung ist sehr komplex und erfordert ein hohes Maß an Fähigkeiten (Ortega et al. 2009).

Spezifische Tätigkeiten der technischen Versorgung erfordern Pflegekenntnisse und spezifische Fähigkeiten auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzellentransplantation, wie z. B. Instrumentenhandhabung, Technologiekenntnisse und die Anwendung spezieller Protokolle, um in komplexen Situationen, die mit akuten Komplikationen einhergehen, wirksam eingreifen zu können. (Dallaire 1999; Dallaire und Dallaire 2008).

Als „medizinische Fachperson“ sollten Pflegefachpersonen (Loren et al. 2013) Teil des interdisziplinären Teams sein. Das Behandlungsteam sollte über die Erhaltung der Fruchtbarkeit Bescheid wissen, damit es Patienten und Familien über verfügbare Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit aufklären kann. Es ist wichtig, alle verfügbaren Fruchtbarkeitsoptionen zum Zeitpunkt der Diagnose mit den Patienten zu besprechen (Fernbach et al. 2014).

Medizinische Fachpersonen sollten darauf vorbereitet sein, die negativen Auswirkungen der Krebstherapie auf die Fortpflanzungsfähigkeit mit ihren Patienten auf die gleiche Weise zu besprechen, wie auch andere Risiken der Krebsbe-

handlung besprochen werden (Rodriguez-Wallberg und Oktay 2014).

Pflegefachpersonen spielen eine Schlüsselrolle bei der Patientenaufklärung, bei der Beratung und Betreuung vor und nach erfolgter Transplantation, bei der Planung von Krankenhausaufenthalten und Konsultationen sowie bei Telefonaten mit Patienten. Sie fungieren auch als Ausbilder und Vorbilder für Auszubildende in der Pflege und teilen, wo angemessen, ihr Wissen und ihre Fähigkeiten in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien und den JACIE-Leitlinien. Die Anwesenheit von engagiertem Pflegepersonal und Psychologen in der beratenden Arbeitsgruppe ist obligatorisch.

Aufklärung oder Unterweisung hilft dabei, eine Beziehung aufzubauen, um den Einzelnen zu ermutigen, freie und informierte Entscheidungen zu treffen. Die Art der Krankheit und die Transplantation selbst erfordern, dass die Patienten mehr darüber erfahren, um mit den Folgen der Behandlung zurechtzukommen und an Entscheidungsprozessen mitwirken zu können. Beratung und Aufklärung sind in jeder Phase des Behandlungspfads obligatorisch.

Pflegefachpersonen sollten in der Lage sein, innerhalb eines Teams zu arbeiten und sowohl mit den Pflegekollegen als auch mit den Ärzten zu kommunizieren, um eine ausgezeichnete medizinische Versorgung des Patienten zu gewährleisten und dem gesamten Team nützliche und klare Informationen zu geben. Sie helfen dabei, frühe Symptome zu erkennen, und wissen, welche Behandlungen zu verabreichen und welche Nebenwirkungen zu überwachen sind, und sie können die medizinischen Teams genau über alle Veränderungen oder Bedenken informieren.

Unabhängig von der Abteilung oder dem Ort der Tätigkeit sind die Aufgaben und Tätigkeiten der Pflegefachperson vielfältig. Unsere Hauptaufgabe ist die Durchführung von Pflegemaßnahmen zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Gesundheit des Menschen.

4.10 Ethische Dilemmas

In der Ethik geht es um die Bedeutung von Wörtern wie richtig, falsch, gut, böswillig, sollen und Pflicht, wenn Menschen entweder individuell oder kollektiv entscheiden, dass Handlungen richtig oder falsch sind und ob man etwas tun sollte oder das Recht hat, etwas zu tun (Rumbold 1993).

Tschudin stellt 1994 fest, dass ethische Dilemmas mit der immer stärker ganzheitlichen und patientenzentrierten Pflege zu einem festen

Bestandteil der Pflege geworden sind. Pflegefachpersonen werden oft in Fallgespräche einbezogen und ihre Ansichten werden berücksichtigt und geschätzt. Die medizinische Ethik muss den Zugang zu Pflege für alle ermöglichen, ohne jegliche Diskriminierung. Die ärztliche Schweigepflicht oder Patientenfreiheit ist Teil der Regeln der medizinischen Ethik.

Die ständigen Fortschritte in der Hämatologie haben herausfordernde ethische Dilemmas in Bezug auf das Lebensende, die Palliativmedizin, die Information der Patienten, die Belange der Spender und die Objektivität sowie das Risiko, das wir für unsere Patienten eingehen, aufgeworfen.

Laut Langlois gehörten im Jahr 2009 folgende zu den ethischen Dilemmas, mit denen Onkologie- und HSZT-Pflegefachpersonen häufig konfrontiert werden:

- Therapeutische Unnachgiebigkeit – Fortsetzung der Behandlung, wenn das Ergebnis nutzlos ist.
- Intervention am Lebensende, die zum Tod und zur Euthanasie oder Beendigung und zum Abbruch der Behandlung führt.
- Transplantation in komplexen Situationen: refraktäre Krankheit und ältere Menschen.

Um mit dem therapeutischen Weg des Patienten umgehen zu können, müssen Pflegefachpersonen diese komplexen Situationen verstehen. Regelmäßige Mitarbeiterbesprechungen mit einem Psychologen, einer Palliativstation und Ethikkommissionen sowie interne Gespräche auf der Transplantationsstation werden es den Pflegefachpersonen ermöglichen, diesen komplexen Bereich besser zu verstehen, indem sie dem Team ihre Sicht aus der Pflege geben.

Ethische Kompetenzen im Transplantationsteam ermöglichen es uns, neue und unvorhergesehene moralische Probleme zu lösen, indem wir wissen, wie wir innovativ vorgehen können, um angesichts einer bestimmten kontextuellen Situation zu einem möglichst legitimen und fairen Verhalten zu finden.

Der hämatologische Pfad ist oft komplex und ungewiss. Behandlungen wie die allogene HSZT können mit einem raschen Wechsel der Behandlung von der kurativen zur palliativen Behandlung einhergehen (Howell 2010).

Die Lösung eines ethischen Dilemmas für die Pflegefachperson hängt mit dem Niveau der beruflichen Kompetenz und dem Verständnis des ethischen Bedenkens zusammen, was ein besseres Verständnis des Kontextes und der Komplexität der klinischen Situation ermöglicht. Die Sicherstellung, dass die Einwilligung des Patienten

ten auf Basis vollständiger Informationen erteilt wird, ist ein ethisches Dilemma, das in der Medizin häufig auftritt. Brykczynska (2000) stellt fest, dass das Problem, mit dem sich die Hämatologie-Pflegefachperson bezüglich der Einwilligungserklärung am häufigsten konfrontiert sieht, kein mangelndes Verständnis dafür ist, was eine „Einwilligungserklärung“ darstellt, oder, wie gut ein Patient informiert sein muss, damit eine „Einwilligungserklärung“ vorliegt, sondern das leidige Problem des Interessenkonflikts.

Krebs ruft starke Gefühle und Emotionen hervor, und nicht selten kommt es zu Interessenkonflikten zwischen Familienmitgliedern, Mitgliedern des Behandlungsteams und sogar Mitgliedern der Öffentlichkeit, wenn es um die Frage geht, ob eine Behandlung durchgeführt werden soll oder nicht. Die in Kemp Smith zitierte Theorie von Emmanuel Kant (Kant 1973) besagt, dass man, um moralisch zu handeln, andere Menschen immer als „Selbstzweck“ und niemals nur als „Mittel“ behandeln sollte; damit meint Kant, dass es unethisch ist, Menschen zu behandeln, als seien sie Objekte. Nach Kant ist es grundsätzlich unmoralisch, einen Menschen auszubeuten, ohne ihn als eigenständigen Zweck zu betrachten. Bei einer Transplantation, wenn die Nebenwirkungen für den Patienten anfangs extrem schwierig und schwächend sind, ist es manchmal schwierig, ein solches moralisches Verhalten zu rechtfertigen, vor allem wenn das Pflegepersonal bestrebt ist, keinen Schaden anzurichten und das Gute zu fördern.

Oft fehlt insbesondere im Pflegebereich der Mut und das Selbstvertrauen, eine moralische Entscheidung zu treffen, was im Wesentlichen ein Thema der persönlichen moralischen Entwicklung und der persönlichen Integrität ist (Brykczynska 1997). Es ist die persönliche Integrität einer bestimmten Pflegefachperson, die eine Veränderung für den einzelnen Patienten zum Besseren oder Schlechteren bewirken wird (Corner 1997).

4.11 Ethische Probleme bei Minderjährigen

Eltern unternehmen möglicherweise Schritte zur Erhaltung der Fruchtbarkeit von minderjährigen Krebspatienten, sofern das Kind zustimmt und der Eingriff für das Kind von Nutzen sein könnte. Eltern unternehmen möglicherweise Schritte zur Erhaltung der Fortpflanzungsmöglichkeiten von minderjährigen Kindern, die sich einer gonadotoxischen Behandlung unterziehen, solange das minderjährige Kind zustimmt, die Intervention

kein unangemessenes Risiko darstellt und die Intervention eine angemessene Chance auf einen Nettonutzen für das Kind bietet (Ethikkommission, ASRM).

Wenn das Kind noch nicht reif genug ist, kann die Entscheidung, eine Kryokonservierung durchzuführen (oder nicht), von den Eltern getroffen werden, es sei denn, dies würde das Wohlbefinden/den Wohlergehen des Kindes erheblich beeinträchtigen. Allgemein wird die Möglichkeit als wichtig angesehen, in der Zukunft genetisch verwandte Nachkommen zu haben, und die Eltern müssen entscheiden, ob dieser Nutzen das aktuelle Risiko eines Eingriffs für ihr Kind überwiegt.

Interdisziplinäre Beratung ist zwingend erforderlich und alle im Pflegeteam vorhandenen Fachrichtungen (Onkologen, Kinderärzte, Reproduktionsspezialisten, Psychologen/Berater) sollten bei der Entscheidungsfindung über das beste Vorgehen gehört werden. Experimentelle Interventionen bei Kindern können nur dann ethisch sein, wenn sie als therapeutisch und im besten Interesse des Kindes angesehen werden können. Diese Überlegungen gelten insbesondere für die Entwicklung von Methoden für präpubertäre und peripubertäre Jungen; obwohl Hodengewebe kryokonserviert werden kann, ist derzeit nicht bekannt, wie es angewendet werden sollte (Anderson et al. 2015).

Literaturhinweise

- Agarwal SK, Chang RJ. Fertility management for women with cancer. *Cancer Treat Res.* 2007;138:15–27. Review
- Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace HB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(7):p556–67.
- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:447–51.
- Baker KS, Steffen L, Zhou X, Kelly A, Lee JM, Petryk A, Sinaiko AR, Dengel DR, Mulrooney DA, Steinberger J. Total body irradiation (TBI) increases cardio-metabolic risk and induces carotid vascular stiffness in survivors after hematopoietic cell transplant (HCT) for childhood hematologic malignancies. *Blood.* 2009;114(22):1291.
- Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271–6.

- Bourguignon LYW, Jy W, Majercik MH, Bourguignon GJ. Lymphocyte activation and capping of hormone receptors. *J Cell Biochem.* 1988;37:131–50. <https://doi.org/10.1002/jcb.240370202>.
- Brunelle D. Impact of a dedicated infusion therapy team on the reduction of catheter-related nosocomial infections. *J Infus Nurs.* 2003;26(6):362–6.
- Brykczynska GM, Jolley M. *Caring: the compassion and wisdom of nursing.* 1997.
- Brykczynska G. In: Grundy M, editor. *Nursing in haematological oncology.* London: Balliere Tindall; 2000.
- Cadman A, Lawrence JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol.* 2004;59(4):349–55.
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:311–25.
- Clayman ML, Galvin KM, Arntson P. Shared decision making: fertility and pediatric cancers. *Cancer Treat Res.* 2007;138:149–60.
- Cooke L, Chung C, Grant M. Psychosocial care for adolescent and young adult hematopoietic cell transplant patients. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(4):394–414.
- Corner J 1997 The passion of family-focused palliative care using the delphi technique.
- Dallaire C, Dallaire C. Les grandes fonctions de la pratique infirmière. In: *Soins infirmiers et société.* Québec: Gaëtan Morin Éditeur; 1999.
- Dallaire C, Dallaire M. Le savoir infirmier dans les fonctions infirmières. In: *Le savoir infirmier : au cœur de la discipline et de la profession; Chenelière-éducation* 2008;488.
- Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirat C, Saenger N, Sedlacek P, Trigo E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):1029–35. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>. Epub 2017 Mar 13
- Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC, Elalamy I, Meyer G, Mismetti P, Pavic M, Scrobhaci ML, Lévesque H, Renaudin JM, Farge D. Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1459–71.
- Dilley KJ. Managing fertility in childhood cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2007;138:50–6.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges—thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.006>.
- European Association for Children in Hospital, 2016, last update, EACH Charter & Annotations. Available: <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>. Accessed 13 Oct 2016.
- Fallat ME, Hutter J, The Committee on Bioethics, Section on Hematology/Oncology, and Section on Surgery. *Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer.* Itasca, Illinois: American Academy of Pediatric; 2008.
- Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med.* 2015;128:722–38.
- Fernbach MSN, Fernbach A, Lockart B, Armus CL, Bashore LM, Levine J, Kroon L, Sylvain G, Rodgers C. Evidence-based recommendations for fertility preservation options for inclusion in treatment protocols for pediatric and adolescent patients diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nursing.* 2014;31:211–22. First published on May 5, 2014
- Giesen MAM, Boxtel AJH, et al. (2008) Keuze intraveneuze toegangsweg voor niet acute behandeling bij volwassenen University Medical Centrum Utrecht. (unpublished).
- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, Verschakelen J, Peerlinck K, Jacquemin M, Stas M. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1892–9.
- Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice. *J Infus Nurs.* 2016;44(suppl 1):S1–S224.
- Harnage S. Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections. *Br J Nurs.* 2013;21(21):S6. (IV Therapy Supplement)
- Hoshal VL. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg.* 1975;110(5):644–6.
- Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, Howard MR. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliative Care.* Vol 9.
- Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:277–9.
- Kant I. Critique of pure reason. In: Kemp Smith N, editor. *Immanuel Kant's critique of pure reason.* London: Macmillan; 1973.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4): 634–56.

- Katz SL, Webb SA, Bioethics Committee. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161484.
- Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, Committee on Bioethics; Section on Hematology/Oncology; Section on Surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics*. 2020;145(3):e20193994. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3994>. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071259
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*. 1987;60(7):1651–6.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>. Epub 2013 May 28. Review
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1159–71.
- Moureau N, Lamperti M, Kelly LJ, Dawson R, Elbarbary M, van Boxtel AJH, Pittiruti M. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. *Br J Anaesth*. 2013;110:347–56.
- Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central catheters. *Chest*. 2011;140(1):48–53.
- Nobel Murray A, Chrisler JC, Robbins ML. Adolescents and young adults with cancer: oncology nurses report attitudes and barriers to discussing fertility preservation. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;20(4):E93–9.
- Ortega ETT, et al. Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas : rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Maio; 2004.
- Ortega ETT, et al. Assistência de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas. In: *Transplante de células-tronco hematopoéticas*. São Paulo; 2009.
- Patient Information Forum. Making a case for nformation. www.pifonline.org.uk. 2010.
- Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia*. 2012;67: 65–71.
- Rivera AM, Strauss KW, van Zundert A, Mortier E. The history of peripheral intravenous catheters: how little plastic tubes revolutionized medicine. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2005;56(3):271–82.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014;6:105–17.
- Rumbold G. *Ethics in nursing practice*. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1993.
- Rutledge D, Orr M. Effectiveness of intravenous therapy teams. *J Clin Innovat*. 2005;8(2):1–24.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, Flowers ME, Storb RF. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2011;118(5):1421–8.
- Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersena AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG*. 2010;117:163–74.
- Shenfield F. Ethical aspects of controversies in assisted reproductive technology. *Good Clinical Practice in Assisted Reproduction*. 2004;26:332.
- Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*. 2001;6:G17–22.
- Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, et al. Hematopoietic cell transplantation in children with cancer, pediatric oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-642-39920-6_7.
- Sorror M, Maris M, Storb R, Baron F, Sandmaier B, Maloney D, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)—specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Suhag V, Sunita BS, Sarin A, Singh AK, Dashottar S. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer*. 2015;4(3):134–9.
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod*. 2000;15:1985–8.
- van Boxtel AJH, Fliedner MC, Borst DM, Teunissen SCCM. Peripherally inserted central venous catheters: first results after the introduction in a Dutch university medical center. *J Vasc Access*. 2008;13(3):128–33.
- Viviani S, Bonfante V, Santoro A, Zanini M, Devizzi L, Di Russo AD, et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:275–82.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie dem/den Originalautor(en) und der Quelle einen Link zur Creative-Commons-Lizenz gewähren und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Stammzellquellen und Apherese

5

Margherita Angelica und Eugenia Trigo

Zusammenfassung

Bei der Apherese wird maschinell mit einem Zellseparator das Vollblut einer Person extrakorporal durch kontinuierliche Durchfluss-Zentrifugation in seine Bestandteile zerlegt. Dies ermöglicht die Isolierung und Entnahme von verschiedenen Blutzellen, wie z. B. Monozyten, Lymphozyten, CD34-positive Zellen und dendritische Zellen, während zugleich die anderen Blutbestandteile der spendenden Person zurückgeführt werden.

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ist ein bewährtes Verfahren zur Behandlung einer Vielzahl von hämatologischen und nicht hämatologischen Krankheiten (BSBMTCT, 2022) (<https://bsbmtct.org/indications-table> – Zugriff Okt. 2022).

Sowohl bei autologen als auch bei allogenen Transplantationen haben periphere Blutstammzellen die aus Knochenmark gewonnenen Stammzellen weitgehend ersetzt. Aus peripherem Blut gewonnene Stammzellen führen in der Regel zu einem reineren, weniger kontaminierten und konsistenteren Produkt mit einer höheren Anzahl von CD34-positiven Zellen. Dies verkürzt die Anwachszeit, reduziert das Infektionsrisiko und verstärkt potenziell den Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt bei allogenen transplantierten Patientinnen und Patienten. Eine weitere Stammzellquelle ist Nabelschnurblut (NSB), das gegebenenfalls

bei einer allogenen Transplantation eingesetzt werden kann.

Die Möglichkeit, durch Apherese mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut zu isolieren, war in jüngerer Zeit entscheidend für die Entwicklung individuell zielgerichteter, patientenspezifischer Immuntherapien, insbesondere der CAR-T-Zell-Therapie (CAR = chimärer Antigenrezeptor). Dieses Vorgehen ist mittlerweile für viele Entnahmeeinrichtungen zur Routine geworden.

Die erfolgreiche Entnahme von zellulären Blutprodukten mittels Apherese bringt einige Herausforderungen mit sich und unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Diese sind vor allem: klinischer Zustand der Person, Gefäßzugang, Zeitplan der Entnahme, Vorbehandlungsregimes zur Mobilisierung, institutionelle Kapazitäten, Erfahrung des Personals sowie rechtliche Vorgaben, Vorschriften und Akkreditierungen.

Die Akkreditierung einer Einrichtung für die Apherese und Knochenmarkentnahme durch FACT-JACIE (2021) erfordert die sorgfältige Umsetzung, Einhaltung und strenge Validierung von Standards in Bezug auf alle Aktivitäten, die Entnahme, Verarbeitung, Lagerung, Verteilung und Infusion von Blutstammzellen betreffen.

Im Jahr 2018 hat FACT-JACIE die Verabreichung von Immuneffektorzellen in den Geltungsbereich der Akkreditierungsstandards aufgenommen. Darin werden die Voraussetzungen zur Erfüllung der Auflagen und Qualitätssicherung beschrieben, wie zusätzliche Schulungen, Leitlinien für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, der Umgang mit assoziierten Toxizitäten und die Aufrechterhaltung der Produktidentitätskette sowie zusätzliche Ergebnis- und Follow-up-Berichte an die zuständigen Stellen.

M. Angelica (✉)
Hämatologie- und Transplantationsabteilung, The Christie Hospital, Manchester, Vereinigtes Königreich
E. Trigo
Pädiatrische Transplantationsabteilung, Hospital Universitario y Politécnico LA FE, Valencia, Spanien

Schlüsselwörter

Apherese · Nabelschnurblut · Mobilisierung · Stammzellen · CD34-positiv · Knochenmark

5.1 Stammzellquellen

Die Hämatopoese (Abb. 5.1) umfasst die Produktion aller Arten von Blutzellen, d. h. ihre Bildung, Entwicklung und Differenzierung. Bei Erwachsenen findet die Hämatopoese hauptsächlich im Knochenmark statt, das sich im Becken, im Brustbein, in der Wirbelsäule und im Schädel befindet.

Alle Blutzellen entwickeln sich aus multipotenten hämatopoetischen Stammzellen.

Diese Zellen verfügen über die Fähigkeit, sich unbegrenzt selbst zu erneuern und in alle Arten von Blutzellen auszudifferenzieren. Über myeloische bzw. lymphatische Progenitor- oder Vorläuferzellen entwickeln sich dann die verschiedenen zellulären Blutbestandteile bis zur Reife. Dieser Prozess findet kontinuierlich statt, um eine angemessene Konzentration zirkulierender Komponenten aufrechtzuerhalten, die für eine normale Funktion des Blutes und des Immunsystems erforderlich sind.

Die Zellen der myeloischen Entwicklungslinie (Erythrozyten, Thrombozyten sowie Granulozyten und Monozyten) sind für den Sauerstoff-

transport, die Blutgerinnung sowie die zelluläre Immunabwehr und angeborene Immunantwort verantwortlich. Die Zellen der lymphatischen Linie, und zwar T-Zellen und B-Zellen, bilden die Grundlage für das adaptive Immunsystem.

Präparate mit hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) für die autologe oder allogene Transplantation sind aus Knochenmark, peripherem Blut und Nabelschnurblut (NSB) erhältlich.

Die Bedeutung von NSB bei der allogenen Transplantation bleibt aufgrund der relativen immunologischen Naivität der Spenderzellen wichtig, insbesondere wenn kein Spender mit übereinstimmenden Gewebemerkmale / HLA-Merkmalen verfügbar ist (HLA = Humane Leukozyten-Antigene). Die relativ geringe Zelldosis aus NSB schränkte bis vor Kurzem die Verwendung bei erwachsenen Empfängern ein. Bedenken waren in erster Linie das erhöhte Risiko eines verzögerten Anwachsens des Transplantats und die daraus resultierende Zunahme infektiöser Komplikationen. Die Einführung der ‚Doppel-Nabelschnurblut-Transplantation‘ mit zwei NSB-Präparaten hat dies etwas gemildert, weil so die Anwachzeiten verbessert werden konnten. Dennoch sind Spätinfektionen nach wie vor ein Problem, und weil bei NSB keine Spenderlymphozyten verfügbar sind, werden in manchen Fällen andere Zellquellen gegenüber NSB bevorzugt. (Ballen, 2013).

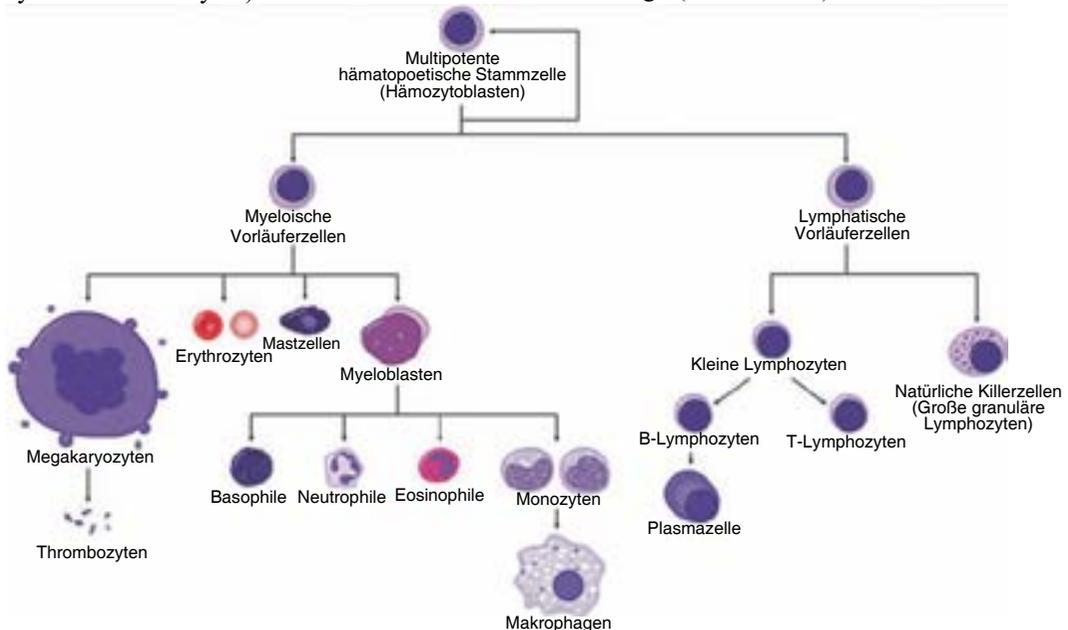


Abb. 5.1 Hämatopoese im Knochenmark. (Übernommen aus „Blood Cell – An Overview of Studies in Haematology“, hgg. von T. E. Moschandreau 2012, grafische Darstellung von A. Rad 2006)

Ursprünglich war Knochenmark die einzige Zellquelle für die Transplantation. Dann wurden der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF), der die Bildung von Granulozyten anregt, sowie Apherese-Verfahren entwickelt. Heute haben periphere Blutstammzellen (PBSZ) das Knochenmark sowohl im autologen als auch im allogenen Transplantationssetting weitgehend ersetzt. Das schnelle Anwachsen von PBSZ im Vergleich zu Knochenmark ist allgemein anerkannt. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer absoluten Neutrophilenzahl von mehr als 500/ μ l nach autologer PBSZ-Transplantation beträgt im autologen Setting ca. 11–14 Tage (Klaus, 2007).

Die Wahl der Zellquelle bei der allogenen Transplantation hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, darunter Spenderverfügbarkeit, Präferenz des Spenders, Körpergewicht von Spender und Empfänger sowie von der Erkrankung des Empfängers. Wenn kein Geschwisterspender mit identischen HLA-Merkmalen zur Verfügung steht, kann die Suche und Identifizierung eines passenden nicht-verwandten Spenders mehrere Monate dauern. Je nach Grunderkrankung des Empfängers und dem erforderlichen Zeitrahmen für eine Transplantation können auch verwandte haploidentische Spender oder Nabelschnurbluteinheiten gewählt werden. (Ruggeri et al., 2022).

Die medizinische Untersuchung der spendenden Person und Beurteilung ihres Gesundheitszustands sind integraler Bestandteil der Spenderauswahl und müssen vor Beginn einer Konditionierungstherapie des Patienten abgeschlossen sein, um sowohl die Sicherheit von Spender und Empfänger zu gewährleisten als auch ein gutes Transplantationsergebnis zu erzielen. Klare Ausschluss- und Eignungskriterien sind als Referenz und Anleitung verfügbar (WMDA, 2022) <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations> (Zugriff Okt. 2022).

5.2 Zellentnahme

5.2.1 Knochenmarkentnahme

Das Knochenmark wird der spendenden Person in einer zertifizierten Klinik entnommen. Der Eingriff erfolgt in Vollnarkose in Bauchlage aus dem Beckenkamm durch zwei Ärzt/innen. Das größte Risiko im Zusammenhang mit einer Knochenmarkspende ist die Vollnarkose und wird bei

einem gesunden Spender, der sich einer ausführlichen medizinischen Untersuchung unterzogen hat, als minimal eingeschätzt (Gottschalk et al., 2011). Weitere Risiken im Zusammenhang mit dem Eingriff sind Schmerzen, Blutungen und Nervenverletzungen. Dies wird mit der spendenden Person im Rahmen der Information, Aufklärung und informierten Einverständniserklärung eingehend besprochen. Eine Überprüfung von Knochenmarkspendern in den USA, die vom National Marrow Donor Program rekrutiert wurden, zeigte, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sehr selten waren (1,34 %), wobei eine geringe Anzahl von Spendern langfristige Komplikationen erlitt (Miller et al., 2008).

Die Entnahmeärzt/innen führen mehrere Punktionen auf beiden Seiten des Beckenkamms durch. Bei jeder Punktion werden etwa 5–10 ml Knochenmark-Blut-Gemisch entnommen. Das übliche Gesamtvolumen des gewonnenen Materials sollte 20 ml/kg Spendergewicht oder 1600 ml nicht überschreiten. So kann unter Vermeidung von Komplikationen die gewünschte Anzahl CD34-positiver Zellen erreicht werden.

Erythrozyten-Transfusionen sind bei Spendern nach einer Knochenmarkentnahme selten indiziert. Im Falle eines signifikanten Abfalls des Hämoglobins kann eine Eisengabe in Betracht gezogen werden, doch dies ist in der Mehrzahl der Fälle nicht erforderlich. Die Schmerzen an der Stelle der Knochenmarkpunktion können mehrere Tage bis Wochen nach der Knochenmarkspende anhalten und erfordern in der Regel eine medikamentöse Schmerzlinderung (Miller et al., 2008).

5.2.2 Entnahme von Nabelschnurblut

Nabelschnurblut (NSB) wird nach der Geburt und Abnabelung des Säuglings aus der Plazentavene entnommen. Die Nabelschnur wird durchtrennt und abgeklemmt, das Blut wird mit einer Nadel und einem daran befestigten Beutel aus der Nabelschnur entnommen (Kit für sterile Venenpunktion). Der Zeitpunkt des Abklemmens der Nabelschnur nach der Geburt des Säuglings korreliert mit dem Volumen des entnommenen Nabelschnurbluts, wobei ein früheres Abklemmen mit größeren Entnahmevolumina zusammenhängt. Die Zellzahl ist ein wichtiger Prädiktor für das Ergebnis nach der NSB-Transplantation. Viele Nabelschnurbluteinheiten wer-

den aufgrund zu geringer Zellzahlen verworfen. Von Säuglingen mit höherem Geburtsgewicht werden unabhängig von Geschlecht und Gestationsalter größere Zellmengen gewonnen. Viele Nabelschnurblutbanken reduzieren das Volumen des Präparats, indem sie Erythrozyten und Plasma entfernen, um Lagerplatz zu minimieren und mögliche infusionsbedingte Toxizitäten von reifen Blutzellen, die in unfraktionierten Nabelschnurbluteinheiten enthalten sind, zu reduzieren. NSB ist für einen Zeitraum von mindestens 15 Jahren haltbar, wenn es angemessen kryokonserviert wird (Schoemans et al., 2006).

Einen Spender mit passenden HLA-Merkmalen zu finden, kann sich je nach ethnischer Herkunft als schwierig erweisen.

Von 525 Patienten, für die eine Fremdspendersuche durchgeführt wurde, konnten für 53 % der Patienten mit europäischer Abstammung, aber nur für 21 % der Patienten nichteuropäischer Herkunft, Spender mit 10/10 HLA-Übereinstimmungen gefunden werden. Bemerkenswert ist, dass die Suche nach NSB für die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen 5–6/6 NSB-Einheiten identifizierte (Barker et al., 2010).

Die Verfügbarkeit von NSB als Zellquelle für Transplantationen kann die Möglichkeiten für bestimmte Patientengruppen erheblich verbessern, wenn sie einen ungewöhnlichen HLA-Typ haben oder wenn nur wenige potenzielle Spender in den Spenderdateien registriert sind. Die Unreife der Stammzellen aus Nabelschnurblut ermöglicht mehr Flexibilität bezüglich HLA-Übereinstimmung und damit die Möglichkeit, auch Menschen eine Transplantation anzubieten, die sonst nicht behandelt werden könnten.

5.2.3 Entnahme von mononukleären Zellen

Diese Zellen werden durch das Verfahren der Apherese gewonnen – ein weit gefasster Begriff, der die Entnahme und Auftrennung des Blutes in seine Bestandteile umfasst, sodass ein Teil davon zurückbehalten und der Rest dem Patienten oder Spender zurückgegeben werden kann. Die Leukapherese bezieht sich insbesondere auf die Trennung der Leukozytenschichten vom zirkulierenden Blut unter Verwendung des oben genannten Verfahrens.

Periphere Blutstammzellen exprimieren einen CD34-positiven (CD34+) Marker auf der Zelloberfläche. CD34-positive Zellen finden sich

auch in der Nabelschnur und im Knochenmark und sind auch auf anderen Zellen wie mesenchymalen Stammzellen und endothelialen Progenitorzellen zu finden, um nur einige zu nennen.

Die Entwicklung eines schnellen Labortests zur Messung der zirkulierenden Konzentrationen von CD34-positiven Zellen war entscheidend für die Möglichkeit, Zellentnahmen zu überwachen und die Effizienz der Entnahme peripherer Blutstammzellen im Transplantationssetting zu verbessern. CD34-positive Zellen machen 1–2 % aller Knochenmarkzellen aus. Ihre Konzentration ist im Knochenmark rund 18-fach höher und damit deutlich größer als im peripheren Blut. (Korbling et al., 2001).

Um genügend Zellen für eine Transplantation zu erhalten, ist es daher notwendig, die CD34-positiven Stammzellen aus dem Knochenmark in das zirkulierende Blut zu „verschieben“, um ihre Konzentration im peripheren Blut zu erhöhen. Diese „Verschiebung“ oder Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen ins periphere Blut kann durch verschiedene krankheitsspezifische Mobilisierungsregimes in Kombination mit G-CSF stimuliert werden. Damit wird ein relativ vorhersehbarer Anstieg der Anzahl weißer Blutkörperchen und CD34-positiver Zellen für die Entnahme erreicht.

Die Entnahme und Trennung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes mittels Leukapherese ist bei vielen neuartigen Immuntherapien der erste Schritt im Herstellungsprozess. Diese dem Patienten entnommenen Zellen werden dann genetisch modifiziert, expandiert und ex vivo aktiviert, um eine Anti-Tumor-Wirkung zu erzielen, wenn sie dem Patienten wieder zugeführt werden (Zhang, 2017). Es handelt sich dabei um eine komplexe Therapie, die sich im Wesentlichen auf die Umprogrammierung des Immunsystems der erkrankten Person stützt, das dann personalisiert den Krebs dieses Individuums bekämpfen kann.

Diese neuen Behandlungsansätze umfassen CAR-T-Zell-Therapien (CAR = chimärer Antigenrezeptor), Therapien mit natürlichen Killerzellen und die Entwicklung von Krebsimpfstoffen unter Verwendung dendritischer Zellen.

Die Nachfrage nach Apherese-Verfahren nimmt im Einklang mit der steigenden Nachfrage nach diesen neuen zielgerichteten Therapien rasch zu. Bei einer Vielzahl von klinischen Indikationen und Krankheiten werden diese Zellen meist mittels Leukapherese von nicht mobilisierten Spendern oder Patienten entnommen. Je nach Spezifikation kann die Anzahl der Zellen,

die zur Herstellung des Endprodukts benötigt werden, erheblich variieren, ebenso wie die Parameter, die für das Verfahren erforderlich sind, wie z. B. die zu verarbeitende Blutmenge, das benötigte Präparat-Volumen und die Möglichkeit, ein- oder zweitägige Entnahmen durchzuführen, um einen bestimmten Endpunkt zu erreichen. Es kann herausfordernd sein, ein gutes Präparat zu entnehmen (Korell et al., 2020).

Da wir uns derzeit in der Frühphase der Erstellung von Entnahmeprotokollen befinden, müssen die Empfehlungen für die optimale Effizienz und bewährte Vorgehensweisen noch abgestimmt werden mit dem Ziel, einen Konsens zu erreichen. Viele Gruppen arbeiten an der Entwicklung von Leitlinien zur Standardisierung der Beschaffung von zellulären Ausgangsmaterialien. Der Entnahmeprozess erfordert, wie bereits erwähnt, ein gleichmäßiges, nicht stimuliertes Apherese-Verfahren, das seine eigenen Herausforderungen mit sich bringen kann. Patienten kommen oft mit fortgeschrittener und fortschreitender Erkrankung, schlechten Blutwerten aufgrund früherer Behandlungen und schlechtem venösen Zugang zur Entnahme (Qayed, 2022).

5.3 Mobilisierung von Stammzellen und Apherese

5.3.1 Die Rolle von CD34-positiven Zellen

CD34+ ist der in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Zelloberflächenmarker zur Bestimmung des Ausmaßes und der Effizienz der Entnahme von peripheren Blutstammzellen (Brando et al., 2000). Die angestrebten Endpunkte der Entnahme können von Behandlungszentrum zu Behandlungszentrum variieren. Im Großen und Ganzen basieren sie jedoch auf der Grunderkrankung, der Quelle der Stammzellen und der Art der geplanten Transplantation. Im Allgemeinen wird ein Zielwert von 2×10^6 CD34-positiven Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers als Minimum für eine Transplantation angesehen, wobei die optimalen Werte $> 5 \times 10^6$ CD34-positiv Zellen/kg für eine einzelne Transplantation und $> 6 \times 10^6$ CD34-positiv Zellen/kg für eine Tandemtransplantation betragen (Pierelli et al., 2012).

Die Analyse der CD34-Spiegel im peripheren Blut vor der Entnahme ist ein guter Korrelator für die letztendliche Ausbeute.

5.3.2 Zytokine und Mobilisierungsregimes

Mehrere Zytokine spielen bei der Hämatopoese eine wichtige Rolle. Wenn die Progenitorzellen diesen Zytokinen ausgesetzt werden, kann die Kaskade, die zur Reifung der jeweiligen Blutzellen führt, einsetzen. Diese Zytokine werden Patient/innen und Spender/innen verabreicht, um die Verfügbarkeit zirkulierender CD34-positiver Stammzellen für die Entnahme zu verbessern.

Aufgrund seiner Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Zytokinen und seines geringen Toxizitätsprofils ist G-CSF das Zytokin, das am häufigsten zur Erhöhung des Spiegels von myeloiden Progenitorzellen im Blut verwendet wird. Rekombinantes humanes Methionyl-G-CSF (Filgrastim) und rekombinantes humanes G-CSF (Lenograstim) sind die beiden Formen dieses Zytokins, die für die klinische Anwendung verfügbar sind. Das Ziel jedes Mobilisierungsregimes ist es, genügend Stammzellen zu entnehmen, um dem Patienten eine risikominimierende und ergebnisoptimierende Transplantation zu ermöglichen (Giral et al., 2014). In der klinischen Praxis besteht das häufigste Mobilisierungsverfahren für autologe PBSZ in der Verabreichung von Filgrastim in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten, die autologe Entnahmen benötigen. Alternativ wird für die Entnahme von Spenderstammzellen über 4–5 Tage hochdosiertes G-CSF verwendet. Zur Mobilisierung von Stammzellen bei Patienten wird eine Vielzahl von Chemotherapien eingesetzt, einige effizienter als andere. Es ist nicht ungewöhnlich, dass krankheitsspezifische Chemotherapie-Regime wie ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin) oder DHAP (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) oder mobilisierungsspezifische Regime wie hochdosiertes Cyclophosphamid in Kombination mit G-CSF verwendet werden. Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und des Beginns der CD34-Überwachung ist entscheidend, um eine erfolgreiche Entnahme zu erreichen, da bei Erholung/Rebound der Leukozytenzahl mit signifikanten Schwankungen zu rechnen ist (Pierelli et al., 2012). Bei alleiniger Mobilisierung mit einem Wachstumsfaktor wird mit einer ersten Entnahme für die Tage 4-5 gerechnet, wenn der Spitzenwert an CD34-positiven Zellen zu erwarten ist. Bei Mobilisierung mit Chemotherapie-Regimen und Wachstumsfaktor kann dieser berechnete Tag zwischen den Tagen 12 und 15 liegen (Pierelli et al., 2012).

Bei einem Teil der Patienten gelingt es nicht, mit einer Kombination aus G-CSF +/- mobilisierender Chemotherapie genügend Stammzellen zu entnehmen, um eine autologe Transplantation durchzuführen (Pusic et al., 2008). Trotz Mobilisierung kann der Ertrag an Stammzellen niedrig sein. Eine unzureichende Stammzellenausbeute oder eine schlechte Mobilisierung der Patienten kann mit einer vorangegangenen myelosuppressiven Chemotherapie zusammenhängen. Besonders nachteilig wirken sich für Stammzellen toxische Wirkstoffe auf die Stammzellenausbeute aus, wie z. B. Cyclophosphamid (Dosen > 7,5 g), Melphalan, Carmustin, Procarbazin, Fludarabin, Stickstofflost und Chlorambucil. Weitere Risikofaktoren, die mit einer geringen Entnahmemenge von CD34-positiven Zellen in Verbindung gebracht werden, sind fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre), eine vorangegangene Strahlentherapie, ein kurzes Zeitintervall zwischen Chemotherapie und Mobilisierung, eine hohe Krankheitslast und eine Tumorinfiltration des Knochenmarks (Olivieri et al., 2012).

Diese Gruppen von Patienten werden „schlechte Mobilisierer“ genannt. In diesem Fall hat sich gezeigt, dass bei Patient/innen mit Lymphomen und Multiplem Myelom die Anwendung von Plerixafor, einem CXCR4-Antagonisten, der in Kombination mit G-CSF verwendet wird, die Entnahme von CD34-positiven Zellen verbessert (Olivieri et al., 2012). Die Endziele der Entnahme können durch Faktoren wie die angewandte Mobilisierungsstrategie, die Besonderheiten der Patientin oder des Patienten, Merkmale der eingesetzten Maschinen, Geräte und Ausstattung sowie durch Komplikationen bei der Entnahme multifaktoriell beeinflusst werden.

5.4 Leukapherese-Entnahmen

Der optimale Tag für die Entnahme von Stammzellen wird anhand der Leukozytenzahl und der voraussichtlichen Anzahl an CD34-positiven Zellen über eine periphere Blutprobe bestimmt. Diese Schwellenwerte können von Entnahmeeinrichtung zu Entnahmeeinrichtung variieren, in der Regel wird aber in einem Bereich von 10 bis 20 CD34-positiven Zellen/ml bei schnell ansteigender Leukozytenzahl eine Entnahme veranlasst. Durch Identifizierung des richtigen

Entnahmetags sollten unnötige Eingriffe für den Patienten vermieden, die Auswirkungen auf die Verarbeitungs- und Lagereinrichtung limitiert und unnötige Kosten begrenzt werden. Termine für die Leukapherese zur Entnahme von Immuneffektorzellen sind im Allgemeinen von der Verfügbarkeit von Produktionsplätzen abhängig und davon, ob das Präparat frisch oder kryokonserviert versandt werden soll.

Bei der Entnahme von Stammzellen ist das Ziel, ein Präparat mit der erforderlichen Stammzellmenge, das eine geringe kreuzzelluläre Kontamination aufweist, im kleinstmöglichen Entnahmeverfahren (ca. 100 ml zur Minimierung der DMSO-Toxizität) und in so wenigen Verfahren wie möglich zu sammeln. Dadurch wird die Kostenoptimierung des Endprodukts gewährleistet, sowie Patientenkomfort und -sicherheit verbessert.

Die Rolle der klinischen Pflegefachperson für die Apherese ist von Einrichtung zu Einrichtung verschieden. Sie muss jedoch die engmaschige Überwachung und Begleitung des Entnahmeprozesses und der Patient/innen auf jegliche Nebenwirkungen umfassen sowie Kenntnisse der behördlichen Anforderungen und Qualitätssicherung sowie der geltenden Praxisstandards der Entnahmeeinrichtung.

Die Patient/innen brauchen zur Apherese zwei venöse Zugänge (entweder peripher oder zentraler Venenkatheter). Sie werden darüber für die Apherese mit dem Zellseparator verbunden. Ein Lumen wird verwendet, um das Blut der Patient/in zum Zellseparator zu leiten, wo es innerhalb des Geräts zentrifugiert wird. Die gewünschten Zellen werden dann abgesaugt, bevor die übrigen Blutbestandteile über ein zweites Lumen der Patient/in zurückgeführt werden. Dieses zweite Lumen kann auch verwendet werden, um der Patient/in bei Bedarf intravenös Flüssigkeit, Elektrolyte oder Medikamente zu verabreichen. Jede Apherese-Sitzung dauert im Durchschnitt 4–6 Stunden. Dies kann jedoch erheblich variieren und hängt von der Größe der Person, dem venösen Zugang, verfahrensbedingten Komplikationen wie Citrat-Toxizität und den erforderlichen Endpunkten ab, die erreicht werden müssen. Während des Eingriffs werden durchschnittlich 7–12 l Blut oder das Doppelte des durchschnittlichen Gesamtblutvolumens (berechnet nach Größe, Gewicht und Geschlecht) verarbeitet.

Tabelle 5.1 Vor- und Nachteile von Methoden zur Entnahme hämatopoetischer Stammzellen

Entnahmemethode	Vorteile	Nachteile
Knochenmark	Einzelentnahme Keine Notwendigkeit für eine spezielle Katheteranlage Keine Notwendigkeit von Wachstumsfaktoren	Wird stationär durchgeführt, da eine Vollnarkose erforderlich ist Langsameres Anwachsen von Neutrophilen und Thrombozyten Verbunden mit höheren Morbiditätsraten
Peripheres Blut	Benötigt keine Vollnarkose und kann ambulant durchgeführt werden Schnelleres Anwachsen von Neutrophilen und Thrombozyten beim Empfänger Verbunden mit geringeren Morbiditätsraten bei Spendern Möglicherweise geringere Kontamination des Produkts mit Tumorzellen	Die Entnahme kann mehrere Tage dauern. Manchmal muss für die Entnahme ein doppelummiger zentraler Venenkatheter gelegt werden. Citrat-Toxizität

Übernommen aus „EBMT NG Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals“ (EBMT NG, 2009)

5.5 Komplikationen und Herausforderungen

5.5.1 Nebenwirkungen

Apherese-Verfahren sind relativ sichere Verfahren für den Patienten und werden bei einer Vielzahl von Indikationen eingesetzt. Komplikationen werden im Allgemeinen als leicht bis mittelschwer eingestuft, wobei schwere unerwünschte Ereignisse selten sind (Henriksson et al., 2016). Diese Übersichtsarbeit mit Daten des „World Apheresis Registry“ zeigt das Ausmaß der Nebenwirkungen, die bei Apherese-Verfahren auftreten können, sodass entsprechende Risiken bewertet und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden können.

In Tabelle 5.1 sind auch einige der Vor- und Nachteile beider Entnahmemethoden aufgeführt.

Die häufigsten davon werden im Folgenden besprochen:

5.5.2 Gefäßzugang

Die Auswahl und Platzierung eines geeigneten Katheters sollte vor der ersten Stammzellentnahme geplant werden (Toro et al., 2007). Ein guter venöser Zugang ist für den Erfolg des Apherese-Verfahrens unerlässlich, da er einen guten und gleichmäßigen Blutfluss durch den Zellseparator ermöglicht.

Katheter, die für Apherese-Verfahren verwendet werden, müssen große Schwankungen im zirkulierenden Blutvolumen aushalten können. Wenn möglich, ist ein peripherer Zugang wünschenswert, um das Ausmaß an invasiven Eingriffen für die Patient/innen zu minimieren. Für die Zellentnahme sind zwei getrennte und voneinander entfernte Zugänge erforderlich. Einer, um der Person Blut zu entnehmen, und ein zweiter, um gleichzeitig Blut an die Person zurückzuführen, sodass ein kontinuierlicher Fluss durch die Maschine aufrechterhalten wird. Es stehen verschiedene periphere Kanülen zur Verfügung. Für die Blutentnahme bei Patienten ist jedoch eine breitere, kurze, der Venengröße entsprechende Kanüle vorzuziehen, z. B. eine fixierte Back-Eye-Dialysekanüle 16–17 G, die in einer großen Vene wie der Fossa antecubitalis platziert wird. Periphere Kanülen mit großem Durchmesser, die idealerweise in den anderen Arm eingeführt werden, oder ein zentraler Venenkatheter können verwendet werden, um das Blut der Person zurückzuführen.

Wenn nicht genügend periphere Venen vorhanden sind, kann für die Apherese ein doppelummiger zentraler Venenkatheter mit großem Durchmesser eingeführt werden. Sie werden von erfahrenen Ärzten in die V. femoralis oder die V. jugularis interna eingelegt und können vorübergehend für die Entnahme oder nur für die Verwendung bei der Transplantation eingesetzt werden.

5.5.3 Citrat-Toxizität

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen bei allen Apherese-Verfahren ist die Citrat-Toxizität, die sich häufig in einer Hypokalzämie äußert.

Natriumcitrat wird während der Apherese verwendet, um zu verhindern, dass das Blut gerinnt, während es von der Apherese-Maschine verarbeitet wird. Citrat bindet sich an das ionisierte Serumkalzium, was zu einer Hypokalzämie führt. Anzeichen und Symptome dieser Komplikation können Folgendes umfassen:

- Brennendes Gefühl.
- Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten und/oder im Bereich um den Mund.
- Muskelzucken, Tetanie und Zittern am ganzen Körper.
- Bauchkrämpfe und Übelkeit.
- Frösteln und Steifheit.
- In schweren Fällen Herzrhythmusstörungen und Brustschmerzen.

Die Citrat-Toxizität kann durch Verlangsamung der Flussrate bei der Apherese und die Bereitstellung oraler Kalziumpräparate für den Betroffenen in den Griff bekommen werden. In schweren Fällen kann intravenös Kalzium verabreicht werden, um schwere Reaktionen wie Tetanie, Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen zu verhindern. Die Überwachung des Kalziumspiegels im Serum vor jeder Apherese-Sitzung ist hilfreich, um die Wahrscheinlichkeit einer Hypokalzämie zu erkennen und zu verringern.

Weitere Auswirkungen der Citrat-Toxizität sind Hypomagnesiämie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose. Magnesium ist wie Kalzium ein bivalentes Ion, das durch Citrat gebunden wird. Eine Abnahme des Magnesiumspiegels im Serum ist häufig ausgeprägter und braucht im Vergleich zu Anomalien des Kalziumspiegels länger bis zu einer erneuten Normalisierung. Anzeichen und Symptome einer Hypomagnesiämie sind Muskelschwäche oder -krämpfe, ein verminderter Gefäßtonus und eine abnormale Kontraktionskraft des Herzens. Oft hilft die orale und intravenöse Gabe von Magnesium und Kalium.

5.5.4 Hypovolämie

Das extrakorporale Volumen bei Zellentnahmen ist gering und beträgt in der Regel weniger als 200 ml; bei einigen Patient/innen treten dennoch Symptome einer Hypovolämie auf. Aufgrund von Schwankungen des Blutvolumens sollten vor Beginn des Apherese-Verfahrens die Ausgangswerte von Puls und Blutdruck als Baseline gemessen und in festgelegten Intervallen regelmäßig erneut überprüft werden. Es wird zudem empfohlen, Hämoglobin und Hämatokrit auch nach der Apherese zu überwachen. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypovolämie besteht bei Patient/innen mit Anämie, mit kardiovaskulären Beeinträchtigungen in der Vorgeschichte sowie bei Kindern oder Erwachsenen mit kleinem Körperbau. Präventive Maßnahmen zielen darauf ab,

die extrakorporale Volumenschiebung zu minimieren, indem die Maschine zur Apherese mit roten Blutkörperchen und Blutplasma anstelle von physiologischer Kochsalzlösung befüllt wird. Klinische Manifestationen einer Hypovolämie können Schwindel, Benommenheit, Tachykardie, Hypotonie und Diaphoresis sein. Am besorgniserregendsten ist die Entwicklung einer Herzrhythmusstörung, die lebensbedrohlich sein kann.

Die Sitzungen sollten unterbrochen werden, und die Symptome sollten abgeklungen sein, bevor mit der Entnahme fortgefahren wird. Hypovolämie kann auch mit einem intravenösen Flüssigkeitsbolus und einer Verlangsamung der Flussrate an der Apherese-Maschine behandelt werden.

5.5.5 Thrombozytopenie

Thrombozytopenie ist eine potenzielle Komplikation, die bei Zellentnahmen auftreten kann. Während des Zentrifugationsprozesses können Thrombozyten an der Materialinnenfläche haften bleiben oder sich im Entnahmekreislauf ansammeln. Wird vor dem Apherese-Verfahren ein Blutbild bestimmt, kann die Wahrscheinlichkeit von Blutungen aufgrund von Thrombozytenverlusten während der Apherese minimiert werden. Der Verlust kann durch die Kontrolle des großen Blutbildes nach der Apherese beurteilt und überprüft werden. Die Notwendigkeit einer Transfusion vor oder nach dem Apherese-Verfahren sollte sich an den lokalen Richtlinien orientieren.

5.6 Apherese-Standards und Qualitätsmanagement von Entnahmeeinrichtungen

Das „Joint Accreditation Committee ISCT Europe“ und EBMT (<http://www.ebmt.org>) bieten Leitlinien für bewährte Vorgehensweisen, Qualitätsmanagement und Akkreditierung für Institutionen an, die Zelltherapieverfahren mit hämatopoetischen Zellpräparaten durchführen, einschließlich der Entnahme von Immuneffektorzellen und genetisch modifizierter Zellprodukte. Die Akkreditierung erfordert, dass das klinische Programm auf Mitarbeitende zugreifen kann, die formell ausgebildet und planmäßig geschult, erfahren und kompetent in der Behandlung von Patient/innen sind, die sich Zelltherapieverfahren unterziehen. Die Aphere-

se-Einrichtung muss gemäß den Anforderungen der zuständigen Regierungs- und Aufsichtsbehörden für die durchgeführten Aktivitäten lizenziert, registriert oder akkreditiert sein. Sie muss einen Qualitätsmanagementplan haben, der Standardvorgehensweisen und Handlungsrichtlinien enthält sowie die Aus- und Fortbildungserfordernisse des Personals für jede Schlüsselposition in der Apherese-Einrichtung regelt. Dies sollte auch Richtlinien für den Umgang mit allogenen und autologen Spendern und Präparaten, Auswahlkriterien, Eignung und das Management vor, während und nach der Entnahme enthalten.

5.6.1 Schulungen und Kompetenzen

Erforderliche Kernkompetenzen werden im Rahmen der JACIE-Standards festgelegt, und der Nachweis der Schulung dieser Kompetenzen muss dokumentiert werden. Dies kann durch den Nachweis von betriebsinternen Schulungen, die Teilnahme an Konferenzen usw. erreicht werden. Während die Erstausbildung unter Aufsicht leicht schriftlich zu dokumentieren ist, kann es schwierig sein, die jährliche Aufrechterhaltung der Kompetenz nachzuweisen. Die kontinuierliche Fortbildung des klinischen Personals sollte dessen Erfahrung, individuelle Kompetenzen und Fähigkeiten, die Einarbeitung von neuen Mitarbeitenden und die erforderlichen Schulungen berücksichtigen. Außerdem müssen Schulungen rechtzeitig durchgeführt werden, um eine kontinuierliche Kompetenz in der Praxis nachzuweisen.

5.6.2 Kennzeichnung und Sicherstellung der Identität

Zur Verhinderung einer Fehlidentifizierung müssen alle Zelltherapieprodukte an der Entnahmequelle gemäß der ISBT-128-Standardterminologie gekennzeichnet werden. Dabei ist ein definiertes und validiertes Verfahren durch qualifiziertes und kompetentes Personal zu befolgen, einschließlich der Anbringung von Warnhinweisen, sofern erforderlich. Jedes Zelltherapieprodukt wird mit einem eindeutigen Identifikator gekennzeichnet, damit es zurückverfolgt werden kann bis zu seinem Spender, einschließlich der relevanten Unterlagen und seinem endgültigen Endpunkt.

5.7 Zellquelle und Apherese bei pädiatrischen Patienten

Zusammenfassung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist zu einer bewährten Behandlung für viele bösartige und nicht bösartige Erkrankungen bei Kindern geworden. Geringes Körpergewicht, venöser Zugang und ethische Dilemmata stellen Herausforderungen bei pädiatrischen Patient/innen dar.

Schlüsselwörter

Apherese • Zellquelle • Kinder • Pädiatrische Patienten • HSZT

5.7.1 Einführung

Die Indikationen für eine pädiatrische HSZT haben sich beträchtlich ausgeweitet. Diese Veränderungen haben die Entscheidungsfindung bei der Gesundheitsplanung und -beratung beeinflusst (Miano et al., 2007; Merli et al., 2019). HSZT, die älteste in der klinischen Praxis verwendete Immuntherapie, stellt nach wie vor den Goldstandard für die Behandlung einer Reihe von pädiatrischen Krankheiten dar, einschließlich Hochrisiko/rezidivierende akute Leukämien (Merli et al., 2019). Es gibt jedoch auch zunehmende Evidenz für die Rolle der HSZT bei nicht hämatologischen Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen (Sureda et al., 2015).

Einige weitere nicht bösartige Erkrankungen, die in der Pädiatrie häufig vorkommen und die mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation behandelt werden, sind unten aufgeführt (Nuss et al., 2011):

- *Hämatologisch* (schwere aplastische Anämie, Fanconi-Anämie, Thalassämie, Sichelzellanämie, Diamond-Blackfan-Anämie, Chediak-Higashi-Syndrom, chronische Granulomatose, angeborene Neutropenie).
- *Solide Tumoren* (Ewing-Sarkom, Weichteilsarkom, Neuroblastom und Wilms-Tumor mit hohem Risiko für 4CR1, osteogenes Sarkom und Hirntumoren).
- *Immundefizienz* (schwerer kombinierter Immundefekt, Wiskott-Aldrich-Syndrom, funktioneller T-Zell-Mangel).

- *Genetisch* (Adrenoleukodystrophie, meta-chromatische Leukodystrophie, Hurler-Syndrom, Morbus Hunter, Morbus Gaucher).

5.7.2 Zellquellen für pädiatrische Patienten

Der Anteil der autologen HSZT gegenüber der allogenen HSZT ist bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (29 % autolog) anders als bei Erwachsenen (62 % autolog). Autologe Zellquellen sind die primäre Zellquelle bei der Behandlung von soliden Tumoren (Passweg et al., 2013).

Die allogene HSZT bei Kindern und Jugendlichen macht mehr als 20 % der gesamten allogenen HSZT-Aktivitäten aus, wobei sie insbesondere bei angeborenen und nicht bösartigen Krankheiten eingesetzt wird, von denen viele selten sind (Snowden et al., 2022).

Verbesserungen beim hochauflösenden HLA-Matching zur Identifizierung von nicht-verwandten Spendern, bei Konditionierungsregimen und bei der supportiven Therapie von infektiösen und nicht infektiösen Komplikationen haben zunehmend die Mortalität reduziert und die Präferenz für eine allogene Transplantation in allen Settings beeinflusst. Es wurde dazu übergegangen, allogene Transplantationen in einem früheren Stadium des Krankheitsverlaufs vorzunehmen, wenn die Patient/innen einen besseren Leistungsstatus aufweisen, und nicht mehr als „letzte Chance auf Heilung“. Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) bleibt der wichtigste Risikofaktor bei Patient/innen ohne optimal übereinstimmenden Spender. Neue allogene HSZT-Strategien sollten die Ergebnisse bei nicht übereinstimmenden alternativen Spendern verbessern (Snowden et al., 2022).

Stammzellen zur Verwendung bei pädiatrischen Transplantationen können wie bei Erwachsenen aus Knochenmark (KM), peripherem Blut (PBSZ) oder Nabelschnurblut (NSB) entnommen werden. Jede dieser Quellen hat ihre eigenen Vor- und Nachteile, von denen einige oben erwähnt sind. Trotz der vermehrten Verwendung von peripherem und Nabelschnurblut bleibt das Knochenmark in der Pädiatrie die bevorzugte Transplantat-Quelle, wobei nicht-verwandte Spender 49 % der 2013 verwendeten Zellpräparate ausmachten (Sureda et al., 2015). Dies lässt sich zum Teil durch die höhere Inzidenz nicht bösartiger Krankheitsbilder erklären, für die in dieser Gruppe Transplantationen vorgenommen

wurden, sowie durch das höhere Risiko einer chronischen GvHD, das bei peripherem Blut als Stammzellenquelle besteht. (Passweg et al., 2013).

Die klinische Meinung über die optimale Zellquelle für die allogene Transplantation in der Pädiatrie scheint gemischt zu sein. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8–20 Jahren war die allogene Transplantation von Geschwistern mit identischen HLA unter Verwendung von Stammzellen aus peripherem Blut mit einer höheren Sterblichkeit verbunden, als wenn Knochenmark als Zellquelle verwendet wurde (Eapen et al., 2004). Laut Angelucci et al. (2014) deutet die Evidenz darauf hin, dass periphere Blutstammzellen wegen des erhöhten Risikos für chronische GvHD vermieden werden sollten. Im Gegensatz dazu haben frühere Arbeiten gezeigt, dass peripheres Blut dem Knochenmark als Stammzellenquelle für Erwachsene und Jugendliche (im Alter von 12–55 Jahren) überlegen ist (Bensinger et al., 2001).

Die randomisierte Studie von Anasetti (NMDP/CIBMTR) aus dem Jahr 2012, in der die Verwendung von nicht-verwandtem Knochenmark mit der von PBSZ verglichen wurde und an der auch pädiatrische Patienten teilnahmen, ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen Empfängern von PBSZ und Knochenmark. Aber laut Angelucci (2014) sollten periphere Blutstammzellen wegen des erhöhten Risikos einer cGvHD vermieden werden.

In jüngster Zeit hat sich die Zahl der Transplantationen mit haploidentischen Familienspendern im Gegensatz zu Geschwistern mit identischen HLA erhöht und die Ergebnisse verbessert. Dies wurde durch die erfolgreiche Strategie der Verabreichung von Cyclophosphamid nach erfolgter Zellinfusion in haploidentischen Konditionierungsregimen beeinflusst. Im Jahr 2014 übertraf die Zahl der Transplantationen in den USA, bei denen haploidentische Familienspender verwendet wurden, die Gesamtzahl der Nabelschnurtransplantationen und machte 11 % aller allogenen Transplantationen in den USA aus (Pasquini und Zhu, 2022).

Nabelschnurblut (NSB) unterscheidet sich in einer Reihe von Punkten vom Knochenmark. Die mediane Anzahl der kernhaltigen Zellen (total nucleated cells, TNC), der CD34-positiven Zellen und der CD3-positiven Zellen in einer NSB-Einheit ist etwa zehnmal niedriger als bei einem Knochenmarkstransplantat (Moscardo et al., 2004; Barker und Wagner, 2003). Die Indika-

tionen für die Verwendung von NSB als Quelle für Stammzellen bei Kindern sind identisch mit den Indikationen für Transplantationen von nicht verwandten Spendern (Sureda et al., 2015).

Allerdings scheint die Verwendung von Nabelschnurblut nach einem Höchststand im Jahr 2009 nun stetig zu sinken: von 46 % auf 32 % aller Transplantationen von nicht-verwandten Spendern in dieser Altersgruppe (Sureda et al., 2015, Merli et al., 2019).

5.7.3 Apherese in der Pädiatrie

Die Erfahrung mit pädiatrischen peripheren Blutstammzellentnahmen ist begrenzt. Zu den Herausforderungen der Apherese bei kleinen Kindern (< 20 kg) gehören:

- Geringes Gesamtblutvolumen.
- Probleme mit dem Gefäßzugang.
- Bedenken hinsichtlich verträglicher Dosierung von Antikoagulans.
- Beschränkungen bei den Produktvolumina, die sicher entnommen werden können.

In vielen Ländern weltweit dürfen Kinder unter 18 Jahren keine hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) für nicht-verwandte Empfänger spenden (Sörensen et al., 2013).

Bei Kleinkindern ist ein adäquater peripherer Gefäßzugang schwierig, und oft ist ein zentraler Venenkatheter (5–7 FR mit doppelt versetzten Lumen) für die Apherese erforderlich mit den entsprechenden Risiken, wie Schmerzen und Blutungen. Diese Altersgruppe erfordert oft auch eine Vollnarkose oder eine Sedierung bei Bewusstsein für die Katheteranlage, was zusätzliche Risiken mit sich bringt. Die Anlage des Zentralvenenkatheters sollte von einem Expertenteam mit Ultraschall oder interventioneller Radiologie durchgeführt werden.

Das Apherese-Team muss die Größe und Art des Katheters berücksichtigen, der die höchste Flussrate während der Apherese liefert, sowie den Patienten- oder Spenderkomfort. Häufig kann der für die Apherese verwendete Katheter dann für den venösen Zugang während der Hochdosis-therapie/Transplantation, der Reinfusion von Stammzellen und der Genesungsphasen verwendet werden. Für ein erfolgreiches und sicheres Verfahren ist ein in der pädiatrischen Apherese geschultes Expertenteam zwingend erforderlich.

5.7.4 Wichtige Unterschiede bei der Apherese zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten

5.7.4.1 Priming mit Erythrozyten

Wenn die Spender weniger als 20 kg wiegen, werden die Apherese-Entnahmeschläuche häufig mit heterologen gepackten Erythrozyten gefüllt, um das Risiko einer extrakorporalen Volumenverschiebung zu vermeiden, das mit dem geringen Gesamtblutvolumen eines pädiatrischen Patienten oder Spenders verbunden ist. Diese Art des Priming hilft, einen hypovolämischen Schock zu vermeiden, wenn das Blut des Patienten in die Apherese-Maschine gesaugt wird.

Das Risiko der Verabreichung heterologer Blutprodukte bei gesunden Spendern, wie z. B. Transfusionsreaktion und das Risiko einer Kreislaufüberlastung, wenn das vorbereitete Blut aus irgendeinem Grund reinfundiert wird, muss immer in Betracht gezogen werden. Der Apherese-Kreislauf wird in der Regel mit roten Blutkörperchen bestückt, die abgeglichen, bestrahlt und leukozytendepletiert wurden.

In der Pädiatrie sind Schmerzen das häufigste apheresebedingte *unerwünschte Ereignis*, das nach der Anlage eines Zentralvenenkatheters (ZVK) beobachtet wird.

Schmerzen an der Punktionsstelle treten häufiger bei Spendern auf, die einen Zentralvenenkatheter (58 %) benötigen, als bei solchen, bei denen ein peripherer Venenzugang verwendet wird (38 %) (Hequet, 2015).

Weitere berichtete Nebenwirkungen nach der Apherese bei Kindern sind:

- Hämatombildung.
- Hypotonie und Zyanose.
- Allergische Reaktion auf rote Blutkörperchen.
- Thrombozytopenie.

Seltener berichtete Nebenwirkungen sind:

- Leichtes Fieber während der Mobilisierung.
- Anzeichen von Hypovolämie: Tachykardie > 120 (in den meisten Fällen), Hypotonie, systolischer Blutdruck < 80 mmHg, Blässe und Diaphoresis.
- Übelkeit im Zusammenhang mit Citratwirkungen während des Apherese-Verfahrens.

In Ermangelung einer einheitlichen Regelung und zur Vorbeugung von Symptomen einer Hypokalzämie verabreichen einige pädiatrische Zentren oral Kalziumglukonat oder ersetzen es während des Apherese-Verfahrens durch eine kontinuierliche intravenöse Infusion von Kalzium. Pflegefachpersonen, die pädiatrische Apherese-Verfahren durchführen, müssen kompetent in der Einstellung von Geräten sein, um die sichere und wirksame Antikoagulation der Patient/innen während des Verfahrens zu gewährleisten. Die Pflegefachperson muss kompetent sein in der Blutvorbereitung und in der Anwendung von verdünnten oder unverdünnten Erythrozytenkonzentraten sowie in der Prävention von Hypokalzämie und der Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushalts usw..

5.7.5 Ethische Überlegungen

Der Umgang mit minderjährigen Spendern ist in vielen Ländern unterschiedlich. Eine Spenderin / ein Spender ist eine Person, egal wie klein bzw. jung sie ist (Styczynski et al., 2012).

Styczynski et al. (2012) verglichen das Alter von Spendern und Empfängerkindern. Für Spender mit geringerem Körpergewicht als der Empfänger besteht ein höheres Risiko, dass eine Bluttransfusion oder zusätzliche Apherese-Verfahren erforderlich werden und dass Schmerzen und kardiovaskuläre Komplikationen nach der Anästhesie auftreten. Die meisten Kinderärzte, die Transplantationen durchführen, sind der Meinung, dass es akzeptabel ist, Minderjährige den Risiken einer Stammzellenspende auszusetzen, wenn die Spende einem nahen Familienmitglied einen erheblichen Nutzen verspricht und wenn eine adäquate Einwilligung eingeholt wird (oft von den Eltern von Spender und Empfänger).

Das Hauptproblem, das mit den Verfahren im Kindesalter angesprochen werden muss, ist die Fähigkeit des Spenders, das Verfahren zu verstehen und freiwillig einzuwilligen. Je älter die Kinder sind, desto mehr verstehen sie das Verfahren und sind dann in der Lage, zuzustimmen und auch eine rechtliche Einwilligung zu erteilen. Da ihre Stammzellenspende dem Empfänger mehr als jede andere Zellquelle nutzt und das Verfahren mit begrenztem Risiko durchgeführt werden kann, gilt die Spende von pädiatrischen Geschwistern unter elterlicher Einwilligung bisher als angemessen (Bitan et al., 2016).

Zusammenfassend:

- Die Beratung und medizinische Untersuchung von Spendern durch einen Arzt unabhängig vom Empfänger wird dringend empfohlen.
- Es wird empfohlen, sich darauf zu konzentrieren, psychologische Schäden für den Spender zu vermeiden, anstatt vorherzusagen zu versuchen, ob eine Spende zu einem psychologischen Nutzen für den Spender führen wird.
- Pädiatrische Spender können für Forschungsarbeiten in Betracht gezogen werden, die ein minimales Risiko über das Standardverfahren hinaus bergen, oder für Studien, die darauf abzielen, die Sicherheit und Wirksamkeit des Spendeverfahrens zu verbessern.
- Spender mit Krankheiten, die das Risiko von Komplikationen im Zusammenhang mit der Spende erhöhen können, sollten niemals als geeignet für die Spende angesehen werden.
- Eine Typisierung der humanen Leukozytenantigene (HLA) sollte bei potenziellen Spendern, bei denen medizinische/psychologische Gründe bestehen, die gegen eine Spende sprechen, nicht als Erstes durchgeführt werden (Bitan et al., 2016).

5.7.6 Psychosoziale Risiken und Vorteile

Der Hauptnutzen für den Spender ist der psychosoziale Wert, einem Geschwisterkind oder anderen engen Familienmitgliedern zu helfen. Dieser Vorteil kann auch dann eintreten, wenn die Transplantation nicht erfolgreich ist, weil Spender/in und deren Familie zumindest die Gewissheit haben, dass sie „ihr Bestes“ getan haben. Es gibt eine kleine, aber zunehmende Zahl an Referenzen in der Literatur über die psychosozialen Risiken und Schäden, die durch die Spende hämatopoetischer Stammzellen von Kindern verursacht werden. Die Daten zeigen, dass viele Kinder aufgrund ihrer Rolle als Spender/in unter Stress leiden. Viele pädiatrische Spender glauben, dass sie keine Wahl hatten, und fühlten sich schlecht auf die Verfahren vorbereitet. Sie beschrieben, dass sie sich für das Ergebnis der Transplantation beim Empfänger verantwortlich fühlten (Weisz, 1996). Die Sicherheit und das Wohlergehen des Spenders sind für die Transplantationsgemeinschaft ein wichtiges Anliegen, insbesondere bei verwandten Geschwisterspendern von jungen Empfängern, die noch Kinder und daher nicht in der Lage sind, wirklich einzuwilligen (Bitan, 2016).

Literaturhinweise

- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811.
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203517>.
- Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer H. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–8.
- Barker JN. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1541–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110003502>
- Barker JN, Wagner WJ. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer (review). *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):526–32.
- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(3):175–181.
- Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, Torrabadella M, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. Determination of eligibility in related pediatric hematopoietic cell donors: ethical and clinical considerations. Recommendations from a working Group of the Worldwide Network for blood and marrow transplantation association. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):96–103.
- Brando B, Barnett D, Janossy G, et al. Cytofluorimetric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. European working group on clinical cell analysis. *Cytometry*. 2000;42(6):327–46.
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (2022) Indications table available at <https://bsbmtct.org/indications-table>. Accessed October 2022.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza Jr FR, Ringden O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24):4872–80.
- FACT-JACIE (2021) International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition.
- Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is anesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(27): 469–74.
- Giralt S, Costa L, Schriber J, Persio D, Maziarz R, et al. Optimizing Autologous stem cell mobilisation strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):295–308.
- Klaus J. Effect of CD34. Cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2007;78(1):21–8.
- Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG), 2009.
- Hequet OJ. Hematopoietic stem and progenitor cell harvesting: technical advances and clinical utility. *J Blood Med*. 2015;6:55–67.
- Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner et al adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:2–15.
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Shmitt M, Scmitt A. Current challenges in providing good Leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with Relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020;9:1225.
- Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow all transplantation: does the source of haemopoietic stem cells matter? Review article. *Blood*. 2001;98(10):2900–80. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.10.2900>.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordignon P, Ior AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation for the Paediatric diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>.
- Miller J, Perry E, Price T, Bolan C, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9 suppl):29–36.
- Moscardo F, Sanz GF, Sanz MA. Unrelated-donor cord blood transplantation for adult haematological malignancies (review). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(1):11.
- National Marrow Donor Programme n.d. Available at: <https://bethematch.org/>

- Nuss S, Barnes Y, Fisher V, Olson E, Skeens M. Hematopoietic cell transplantation. In: Baggott C, Fochtman D, Foley GV, Kelly KP, editors. Nursing care of children and adolescent with cancer and blood disorders. 4th ed. APHON Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses; 2011. p. 405–66.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):342–51.
- Pasquini MC, Zhu X 2022. CIBMTR. Summary slides – HCT trends and survival data current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. Available <http://www.cibmtr.org>. Accessed October 2022.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(9):1161–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.51>.
- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2012;52(4):893–905.
- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempke DS, Smith AL, DiPersio J. Impact of mobilization and remobilization strategies on a sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045–56.
- Qayed M, McGuirk J, Myers G, Parameswaran V, Waller E, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimum chimeric antigen receptor T cell manufacture. *Cytotherapy.* 2022;24:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.05.003>.
- Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia.* 2015;29(9):1891–900. Epub 2015 Apr 17
- Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:83–93.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:1217–39. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
- Sørensen J, Jarisch A, Smorta C, Köhl U, Bader P, Seifried E, Böning H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion.* 2013;53(4):761–5.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji R, Markt S, Akif Yesilipek M, Fagioli F, Ehlert K, Matulova M, Dalle J-H, Wachowiak J, Miano M, Messina C, Diaz MA, Vermynen C, Eyrych M, Badell I, Dreger P, Gozdzik J, Hutt D, Rascon J, Dini G, Peters C. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood.* 2012;119(12):2935–42.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for Allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–56. Epub 2015 Mar 23
- Toro JJ, Morales M, Loberiza F, Ochoa-Bayona JL, Freytes CO. Patterns of use of vascular access devices in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of an international survey. *Support Care Cancer.* 2007;15:1375–83.
- Weisz VR. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law.* 1996;14(4):375–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9156419>
- World Marrow Donor Association 2022. WMDA recommendations for donor selection. Accessed 10 2022 www.wmda.info
- Zhang C, Liu J, Zhong JF, Shang X. Engineering CAR-T cells. *Biomarker Res.* 2017;5:22.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) lizenziert, welche die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die Originalautor(en) und die Quelle ordnungsgemäß erwähnen, einen Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitstellen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder anderes Material von Dritten in diesem Kapitel fallen unter die Creative-Commons-Lizenz für dieses Kapitel, es sei denn, das Material ist in einer Quellenangabe anders gekennzeichnet. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Grundsätze der Konditionierungstherapie und Zellinfusion

6

Sara Zulu und Michelle Kenyon

Zusammenfassung

Einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) geht eine Konditionierungstherapie zur Krankheitsbeseitigung, zur Schaffung von Platz für die Transplantation und zur Immunsuppression voraus. Die Konditionierungstherapie umfasst Kombinationen aus Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Immuntherapie und kann in den Tagen unmittelbar vor und manchmal auch in den Tagen unmittelbar nach der Zellinfusion verabreicht werden. Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) wird in der Regel im Rahmen von Konditionierungsschemata vor einer allogenen HSZT eingesetzt und ist in der Lage, Stellen anzusprechen, die einige Medikamente nicht erreichen können. Immuntherapie zur Krebsbehandlung nutzt die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers, um den Krebs zu bekämpfen, indem sie Komponenten des Immunsystems einbezieht. Die Konditionierungstherapie kann akute und chronische Nebenwirkungen haben, die je nach Intensität der Behandlung variieren. Zu den pflegerischen Maßnahmen gehören die Patientenaufklärung und -information, die Bewertung der Toxizität, eine engmaschige Überwachung und protokollierte, evidenzbasierte Maßnahmenpläne. Die Stammzellinfusion ist in der Regel ein siche-

res Verfahren, kann aber Reaktionen verursachen, die von Hautrötungen und Übelkeit bis hin zu lebensbedrohlicher Anaphylaxie reichen. Es sollte schriftlich festgehaltene Richtlinien für die Verabreichung von Zelltherapieprodukten geben, und die Pflegefachpersonen müssen eine Schulung absolviert und die Kompetenz erworben haben, um hämatopoetische Stammzellen sicher zu beherrschen.

Schlüsselwörter

Hämatopoetische Stammzelltransplantation · HSZT · Konditionierungstherapie · Chemotherapie · Ganzkörperbestrahlung · TBI · Immuntherapie · Stammzellinfusion

6.1 Konditionierung

Die Konditionierungstherapie bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) ist von zentraler Bedeutung für die Vorbereitung oder Konditionierung des Patienten auf die Transplantation. Die drei Hauptziele der Konditionierungstherapie sind:

1. Beseitigung der Krankheit
2. Schaffung von „Platz“ im Knochenmark für die Einnistung von Spenderstammzellen
3. Immunsuppression zur Verringerung des Risikos einer Abstoßung der Spenderzellen durch die Wirtszellen

Konditionierungstherapien umfassen Kombinationen aus Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Immuntherapie, aus denen sich verschiedene Regime ergeben. Ziel der Konditionierungsregime ist die Reduzierung von Rezidiven und Abstoßungen. Sie können angepasst werden, um die behandlungsbedingte Toxizität zu reduzieren. Die Bestandteile, Verabreichungstage und Dosen können von der Krankheit und der Art des

S. Zulu
Cancer Services, Royal Free Hospital, London,
Vereinigtes Königreich
E-Mail: sara.zulu@nhs.uk

M. Kenyon (✉)
Department of Haematological Medicine, King's
College Hospital NHS Foundation Trust,
London, Vereinigtes Königreich
E-Mail: michelle.kenyon@nhs.net

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_6

Tabelle 6.1 Beispiele für myeloablative, nicht myeloablative und intensitätsreduzierte Regime

Myeloablativ	Nicht myeloablativ	Intensitätsreduziert
Bu/Cy/Mel (Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan)	Flu/Cy/ATG (Fludarabin, Cyclophosphamid, ATG)	Flu/Bu (Fludarabin, Busulfan)
TBI/TT/Cy (TBI, Thiotepa, Cyclophosphamid)	Flu/TBI (Fludarabin, TBI)	Flu/Mel (Fludarabin, Melphalan)
Cy/VP/TBI (Cytarabin, Etoposid, TBI)	TLI/ATG (Bestrahlung sämtlicher Lymphorgane, ATG)	Flu/Cy (Fludarabin, Cytarabin)

Übernommen aus EBMT (2021)

Transplantats abhängen. Andere Faktoren, die bei der Entscheidung für das optimale Konditionierungsregime zu berücksichtigen sind, sind das Alter des Patienten, Komorbiditäten und vorherige Behandlungen, die das Toxizitätsrisiko möglicherweise beeinflussen. Myeloablative Konditionierungsregime sind die intensivsten und toxischsten. Sie sind zwar immer noch weit verbreitet, inzwischen gibt es aber auch nicht myeloablative und intensitätsreduzierte Konditionierungsregime. Diese sind weniger toxisch und so besser für diejenigen geeignet, die myeloablative Regime nicht vertragen oder nicht benötigen. Darüber hinaus hat die fortlaufende Bewertung und Erforschung von Chemotherapiesätzen zur Konditionierung dazu beigetragen, dass nach erfolgter Transplantation zur Förderung des Anwachsens bei Transplantaten haploidentischer verwandter Spender Cyclophosphamid eingesetzt werden kann, ohne dass die mit dem Haplo-Ansatz früher verbundene schwere GvHR auftritt (Luznik et al., 2008).

Tabelle 6.1 zeigt Beispiele aus dem EBMT-Handbuch für häufiger verwendete Regime (Carreras et al., 2019)

6.2 Chemotherapie

Sich teilende Zellen wie die Stammzellen des Knochenmarks vermehren und replizieren sich, um ihre Funktion zu beizubehalten. Bei der zytotoxischen Chemotherapie werden sich schnell teilende Zellen, einschließlich bösartiger Zellen, vernichtet. Dies geschieht, indem die Zellen an der Teilung gehindert werden, oder indem in verschiedenen Phasen des Zellzyklus der Zelltod (Apoptose) ausgelöst wird.

Der Zellzyklus besteht aus fünf Phasen:

1. G₀-Phase – Dies ist die Ruhephase, die Monate dauern kann.
2. G₁-Phase – Dies ist die Wachstumsphase, in der die RNA- und Proteinsynthese stattfindet.
3. S-Phase – Die DNA wird repliziert, sodass die neue Zelle eine Kopie der genetischen Informationen erhält, wenn sich die Zelle teilt. Diese Phase dauert 18 bis 20 Stunden.
4. G₂-Phase – Weitere Proteinsynthesen bereiten die Zelle für die Mitose vor; diese Phase dauert 2 bis 10 Stunden.
5. M-Phase – Die Zelle teilt sich in zwei neue Zellen. Diese Phase dauert etwa 30–60 Minuten.

Es gibt drei verschiedene Möglichkeiten, Chemotherapeutika zu klassifizieren: nach ihrer Zellzyklusaktivität, nach ihren chemischen Gruppen oder nach ihrer Wirkungsweise. Dieses Kapitel konzentriert sich auf die Klassifizierung der Wirkungsweise, die in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst ist.

6.2.1 Kombinierte Chemotherapie

Wie bereits erwähnt, durchlaufen alle Zellen während des Zellzyklus fünf Phasen. Bestimmte zytotoxische Chemotherapeutika wirken nur in einer bestimmten Phase des Zyklus, während andere Medikamente nicht phasenspezifisch sind. Bei zytotoxischen Wirkstoffkombinationen wie sie bei der Konditionierung vor der KMT verwendet werden, ist es logisch, mehrere Phasen des Zellreplikationszyklus anzugreifen, um das Auftreten von Mutationen und Resistenzen zu verhindern. Die kombinierte Chemotherapie ermöglicht eine maximale Zellabtötung, da jedes Medikament unabhängig voneinander auf Zellen in verschiedenen Stadien des Zellzyklus abzielt. Wenn die Toxizitäten der Chemotherapeutika bei gleichzeitiger Anwendung nicht verstärkt werden, kann die optimale Dosis erreicht werden, ohne dass es zu hochgradigen Toxizitäten kommt. Daher kann der Einsatz von kombinierten Chemotherapeutika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und auch nicht überlappenden Toxizitäten gewählt werden, um Resistenz und Toxizitäten zu verringern.

Tabelle 6.2 Häufig in Konditionierungsregimen verwendete Medikamente

Zytotoxische Klassifikation	Wirkungsweise	Beispiele
Alkylanzien	Sie verhindern die Replikation, indem sie Alkylgruppen in Zellen durch Wasserstoffatome ersetzen. Dies hemmt die DNA-Replikation und -Transkription	Melphalan Iphosphomid Busulfan
Antimetaboliten	Diese Wirkstoffe stören den Zellstoffwechsel, was zu einer gestörten DNA und zur Apoptose führt. Wirken in der S-Phase des Zellzyklus	Methotrexat Cytarabin Fludarabin
Antimikrotubuläre Wirkstoffe	Sie hemmen die RNA- und DNA-Synthese und hemmen die DNA-Reparatur, was zu einer Blockade der DNA- und RNA-Synthese führt.	Daunorubicin Doxorubicin
Epipodophyllotoxine	Diese Wirkstoffe werden aus der Wurzel der Alraune gewonnen und wirken in der G2- und S-Phase, indem sie die Topoisomerase-II-Enzymreaktion beeinträchtigen	Etoposid
Vincaalkaloide	Dies sind Extrakte der Rosafarbenen Catharanthe. Sie binden sich an mikrotubuläre Proteine und verursachen Apoptose, wobei sie hauptsächlich in der M-Phase wirken	Vincristin Vinblastin

Nach Amjad et al. (2022)

gern (Amjad et al., 2022)

Um die Grundsätze der Chemotherapie zur Konditionierung zu verstehen, ist es wichtig, die Art und Weise der Verabreichung der Chemotherapie und ihre Bedeutung für das Erreichen der angestrebten Ergebnisse zu kennen.

6.2.2 Zyklen und Terminierung

Die Chemotherapie wird in Zyklen in einer zeitlichen Abfolge verabreicht, die eine Erholung des Knochenmarks und des Immunsystems nach der Verabreichung ermöglicht (Brown and Cutler, 2012; Grundy, 2006). Es ist davon auszugehen, dass bösartige Zellen eine längere Erholungszeit haben, als normale Zellen. Auf diese Weise können die normalen Zellen durch die zeitliche Planung der Behandlung von der Toxizität erholen, während die bösartigen Zellen durch weitere Behandlungszyklen reduziert werden. Die Verabreichung einer Chemotherapie in Zyklen ermöglicht die Verabreichung einer höheren Dosis an Medikamenten über einen kurzen Zeitraum.

Bei der Behandlung von Leukämie und Lymphomen wird die Chemotherapie in der Regel in verschiedene Phasen unterteilt:

- **Induktion:** Das erste Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer Remission. Zur Beseitigung der bösartigen Zellen wird eine Chemotherapie verabreicht.
- **Konsolidierung (Intensivierung):** Nach Erreichen einer Remission wird eine weitere Behandlung durchgeführt, um ein Wiederauftreten bösartiger Zellen zu verhindern. Eine Konsolidierungstherapie kann eine

Strahlentherapie oder eine Stammzelltransplantation umfassen.

- **Erhaltung:** Die Behandlung erfolgt, um eine Remission zu erhalten und einem Rezidiv vorzubeugen. Die Erhaltungstherapie kann eine Chemotherapie, Hormontherapie oder eine zielgerichtete Therapie umfassen.

6.2.3 Verabreichungsformen

Die zytotoxische Therapie kann auf verschiedenen Wegen verabreicht werden. Die vier bei der HSZT am häufigsten verwendeten sind:

1. **Intravenös (i.v.):** Dies ist der häufigste Verabreichungsweg bei HSZT. Das Medikament wird über eine Kanüle oder einen zentralen Venenzugang direkt in den Blutkreislauf abgegeben. Zu den Risiken der i.v. Verabreichung gehören Extravasation und chemische Phlebitis (chemische Reaktion der Vene, die zu einer Verhärtung der Vene oder Verknotung führt).
2. **Subkutan:** Verabreichung als Injektion unter die Haut. Zu den Risiken gehören Reizungen des umliegenden Gewebes, Traumata (die auf eine niedrige Thrombozytenzahl zurückzuführen sein könnten) oder Infektionen.
3. **Oral:** Hierbei nimmt der Patient das Medikament normalerweise selbst ein. Es ist wichtig, dass der Patient in der Lage ist zu schlucken, über eine ausreichende manuelle Geschicklichkeit verfügt und die Anweisungen befolgt. Risiken wie Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis können die Bioverfügbarkeit verringern.

4. *Intrathekal (i.th.)*: Dies ist die Verabreichung durch Lumbalpunktion in die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit des Zentralnervensystems (ZNS). Die intrathekale Verabreichung kann tödlich sein, wenn die falsche Art von zytotoxischem Wirkstoff verwendet wird, z. B. Vincaalkaloide. In den USA wurde eine nationale Leitlinie für die sichere Verabreichung einer i.th. Chemotherapie herausgegeben.

6.2.4 Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Pflege

- Nebenwirkungen der Chemotherapie können akut oder chronisch sein.
- Die Chemotherapie zerstört nicht nur bösartige Zellen, sondern auch sich schnell teilende „normale“ Zellen. Zu den am häufigsten betroffenen „normalen“ Zellen gehören Knochenmarkszellen, Haarfollikel, die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts sowie Haut-, Fertilitäts- und Keimzellen.
- Zu den pflegerischen Maßnahmen gehören die Aufklärung und Information der Patienten, die Bewertung der Toxizität, eine genaue Überwachung und Maßnahmenpläne.
- In den Kapiteln 10 und 11 wird ausführlicher auf akute Komplikationen und die unterstützende Behandlung eingegangen.

6.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie im Rahmen der HSZT wird als Teil der Lymphom-behandlung, zur Prophylaxe und Behandlung der Krankheit und als palliative Behandlung bei Myelomen und Lymphomen eingesetzt. Bei der Strahlentherapie wird ionisierende Strahlung verwendet, um bösartige Zellen unter Kontrolle zu bringen oder abzutöten.

6.3.1 Ganzkörperbestrahlung

Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) in Verbindung mit einer hochdosierten Chemotherapie hilft, Leukämie-, Lymphom- oder Myelomzellen im Knochenmark abzutöten. So kann der Patient darauf vorbereitet werden, die Stammzellen des

Spenders im Rahmen der Genesungsphase der Behandlung zu erhalten.

Die TBI wird häufig als Teil von myeloablativen, intensitätsreduzierten und nicht myeloablativen Konditionierungsregimen vor einer HSZT eingesetzt. Neben der Beseitigung der Krankheit, der immunsuppressiven Wirkung und der Schaffung von Platz für das Transplantat kann die TBI auch das ZNS oder die Keimdrüsen anvisieren, die andere Medikamente nicht erreichen.

Die meisten Zentren verwenden einen Linearbeschleuniger als Strahlungsquelle. Die Patienten werden entweder auf der Seite oder in einer seitlichen Position in einem berechneten Abstand zum Gerät positioniert. TBI wird in verschiedenen Dosierungen und Zeitplänen verabreicht. Die Dosis kann einmalig (1–8 Gy Gesamtdosis), fraktioniert (10–14 Gy Gesamtdosis über 3 Tage) oder hyperfraktioniert (14–15 Gy Gesamtdosis über 4 Tage) verabreicht werden. Wie bei der Chemotherapie minimiert die fraktionierte Dosierung der TBI die Toxizität (Carreras et al., 2019).

Einige Zentren verwenden Bleiabschirmungsböcke, um Körperteile wie die Lunge und die Augen zu schützen. Da die Abschirmung von Organen jedoch auch leukämische Zellen abschirmen könnte, verzichten viele Zentren darauf.

6.3.2 Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Pflege

Die Nebenwirkungen einer TBI können akut oder chronischer Art sein. Da die TBI in der Regel in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgt, kann es schwierig sein, zwischen den Ursachen der Toxizitäten zu unterscheiden. Zu den unmittelbaren Nebenwirkungen einer TBI gehören Knochenmarksuppression, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Ohrspeicheldrüsenschwellung und Hautrötungen.

Chronische Nebenwirkungen einer TBI umfassen Katarakte, Unfruchtbarkeit und interstitielle Pneumonitis. Zu den pflegerischen Maßnahmen gehören die Aufklärung und Information der Patienten, die Bewertung der Toxizität, eine genaue Überwachung und Maßnahmenpläne (Carreras et al., 2019).

In den Kapiteln 10 und 11 wird ausführlicher auf akute Komplikationen und die unterstützende Behandlung eingegangen

6.4 Monoklonale Antikörper in der Konditionierungstherapie

Es gibt zwei Hauptwirkstoffe, die vor der Zellinfusion gezielt gegen T-Zellen eingesetzt werden können, um das Anwachsen zu unterstützen und das Risiko einer GvHD zu reduzieren.

Alemtuzumab, auch CAMPATH-1H genannt, ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das CD52-Antigen der Lymphozyten (T-Zellen) zur Depletion von Spender- und Empfänger-T-Zellen gerichtet ist, um eine Graft-versus-Host-Reaktion und Transplantatabstoßung zu verhindern.

Antithymozytenglobulin (ATG) ist eine wichtige in-vivo- Strategie zur Depletion von T-Zellen, die das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion bei Allo-Transplantaten von Spendern mit oder ohne HLA-Übereinstimmung verringert.

Diese Ansätze zielen zwar wirksam auf alloreaktive T-Zellen ab, doch geht dies auf Kosten eines potenziell erhöhten Risikos von Infektionen nach einer hämatopoetischen Zelltransplantation und einer verzögerten Immunwiederherstellung (Nishihori et al. 2016).

6.5 Pädiatrische Überlegungen

6.5.1 Konditionierung

Es gibt Unterschiede zwischen der Konditionierung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten. Kinder vertragen Nebenwirkungen im Allgemeinen besser als Erwachsene, und es können höhere Dosen angewendet werden. Andererseits beeinflussen Konditionierungsregimes das Wachstum und die endokrine Entwicklung des Kindes.

Studien deuten bisher darauf hin, dass eine intensitätsreduzierte Konditionierung bei der hämatopoetischen Zelltransplantation eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Kindern mit primären Immundefekten spielen kann: Solche Regime können ohne schwere Toxizität bei Patienten mit Infektionen vor der Transplantation oder schweren Lungen- oder Lebererkrankungen angewendet werden. Die intensitätsreduzierte Konditionierung hat sich zu einem Behandlungsstandard entwickelt und das Angebot der allogenen Transplantation auf viele Patienten ausgeweitet, die zuvor als nicht geeignet für dieses Verfahren galten (Chiesa und Veys 2014).

Krankheitsspezifische Behandlungsprotokolle sind im EBMT-Handbuch (Kap. 13) beschrieben (Carreras et al., 2019). Die Nebenwirkungen von Chemotherapie und Strahlentherapie werden in diesem Lehrbuch in Kap. 8 ausführlicher besprochen.

6.5.2 Chemotherapie

Kinder vertragen Nebenwirkungen im Allgemeinen besser als Erwachsene, sodass höhere Gesamtdosen verwendet werden können (Satwani et al., 2008).

Bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten sollten die Verschreibungen nach Körperoberfläche (KOF) in mg/m² oder mg/kg unter Verwendung der *zuletzt gemessenen Gewichts- und Größenangaben* erfolgen.

6.5.3 Ganzkörperbestrahlung (TBI)

Eine TBI hat bei Kindern und Jugendlichen schwere Nebenwirkungen und sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Das Risiko für sekundäre bösartige Krankheiten ist im Vergleich zur pharmakologischen Konditionierung signifikant höher. Die meisten Teams verwenden Konditionierungsregime, die keine TBI beinhalten (Carreras et al., 2019).

Wenn eine TBI angewendet wird, wird sie häufig in Fraktionen (zwei Dosen pro Tag) verabreicht, um die Nebenwirkungen zu minimieren.

Pädiatrische Patienten benötigen eine altersgerechte Vorbereitung auf die Strahlentherapie. Dies kann von einem Spieltherapeuten gemacht werden, aber wenn es keine solche Fachkraft gibt, sollte dies von einer Pflegefachperson übernommen werden. Wenn möglich, sollte mit den Vorbereitungen weit im Voraus begonnen werden, damit der Patient und die Eltern Fragen stellen können. Kinder möchten vielleicht Musik oder Märchen hören, während sie eine TBI erhalten. Die Ruhigstellung ist eine Voraussetzung für eine präzise Strahlentherapie, daher ist bei jüngeren Kindern eine Anästhesie erforderlich.

6.6 Zellinfusion

Prozesse und Verfahren der Zellinfusion sind bei Erwachsenen und Kindern weitgehend gleich und werden in diesem Kapitel zusammen besprochen.

Hämatopoetische Stammzellen (HSZ) können vom Patienten (autolog) oder von einem Spender (allogen oder über Nabelschnurblut) entnommen werden.

Die dem Patienten entnommenen HSZ werden fast immer aus peripherem Blut mittels Apherese gewonnen (siehe Kap. 5).

HSZ, die von einem Spender stammen, können aus dem peripheren Blut (Apherese), Knochenmark oder der Nabelschnur stammen.

Nach der Entnahme können HSZ mittels Kryokonservierung gelagert werden. Dimethylsulfoxid (DMSO) ist ein Kryokonservierungsmittel, das bei der Lagerung von HSZ häufig verwendet wird.

Vor Beginn der Konditionierungstherapie ist eine dokumentierte Bestätigung der Eignung des HSZT-Spenders oder des verfügbaren Zelltherapieprodukts erforderlich, um sicherzustellen, dass der Konditionierungstherapie die rechtzeitige Infusion des vorgesehenen Zellprodukts folgt. Die einzige Ausnahme ist die Infusion von Spender-Lymphozyten, obwohl für die Planung der Patienteninfusion natürlich immer noch das bestätigte Datum der Spende und das verfügbare Produkt erforderlich sind. Es gibt eine Reihe von Grundprinzipien, die für eine sichere Infusion zu beachten und die in diesem Abschnitt beschrieben sind. Jedes Zentrum hat eigene Standardarbeitsanweisung (SOP), die als Anleitung vor Ort herangezogen werden muss.

Die beiden wichtigsten Produktkategorien sind frisch oder kryokonserviert, wobei für jede Kategorie unterschiedliche Aspekte gelten.

Es gibt Mindestanforderungen an die Dokumentation. Die Dokumente sollten unterschrieben sein und als Kopien in der Patientenakte abgelegt bzw. eingescannt und gespeichert werden:

- Verschreibung: Die Zellproduktverordnung gibt die Anzahl der zu infundierenden Beutel an.
- Aufzeichnung bei der Zellinfusion: Jede Produktinfusion muss auf einem Zellinfusionsprotokoll oder Arbeitsblatt mit Informationen zum Zellprodukt, der Infusionsdauer jedes Beutels oder jeder Einheit und allen Infusionsproblemen am Krankenbett oder Nebenwirkungen, die von der Pflegefachperson beobachtet wurden, dokumentiert werden.

Vor Beginn der Zellinfusion sind am Patientenbett eine Reihe von Vorbereitungen zu treffen. Die folgende Liste ist ein Beispiel für die benötigte Ausrüstung, und jedes Zentrum verfügt über

eine eigene Checkliste, um sicherzustellen, dass die richtige Vorbereitung stattgefunden hat.

Ausrüstung

Automatische Blutdruckmanschette	250-ml-Beutel mit normaler Kochsalzlösung (500-ml-Beutel, wenn der Patient mehr als 5 Beutel des Produkts erhalten soll)
O ₂ -Sättigungsmonitor	Y-Schlauch mit 170-Mikron-Filter zur Infusion von Blutprodukten
O ₂ und Nasensonden	Notfallwagen mit Notfallmedikamenten

Beispiel für Abläufe zwischen dem Pflegeteam der Transplantationseinheit und dem Stammzelllabor

VERFAHREN für die Vorbereitung des Patienten durch eine Pflegefachperson

- Am Tag der Zellinfusion sollte das Stammzelllabor die Uhrzeit der Zellinfusion bestätigen (diese kann von der Chemotherapie-Ausscheidung oder dem Eintreffen der Zellen bei der Infusion von frischen Zellen eines nicht verwandten Spenders abhängig sein).
- Verabreichung der Vormedikation gemäß den Protokollanweisungen. Befüllung des
- Verabreichungsset und Filter, mit physiologischer Kochsalzlösung, das an einer Y-Verlängerung angeschlossen ist und den Schlauch am großen Lumen des Zentralvenenkatheterzugangs des Patienten befestigen.
- Zeichnen Sie die Sauerstoffsättigung, den Puls, den Blutdruck und die Temperatur auf.
- Sobald das Produkt in der Abteilung ankommt, überprüft eine zertifizierte Pflegefachperson das Infusionsprotokoll oder das begleitende Arbeitsblatt, um die Patienteninformationen mit den Patientennotizen, dem Patienten und dem Patientenarmband abzugleichen.

VERFAHREN zur Vorbereitung durch einen Stammzelllaboranten

- Trockenversandbehälter und Wasserbad außerhalb des Patientenzimmers aufstellen.
- Der Stammzelllaborant überprüft das Zelltherapieprodukt zusammen mit der Pflegefachperson oder dem Arzt.

Infusion: Wichtige Punkte

Bei kryokonservierten Produkten wird ein Beutel nach dem anderen aufgetaut.

Nach Beendigung des Auftauens eine Sichtprüfung des Beutels und

des Inhalts durchführen. Zellen nach dem Auftauen schnell infundieren, um die Lebensfähigkeit zu optimieren. Beginn und Ende der Infusion für jeden Beutel auf dem Zellinfusionsbeutel dokumentieren, Ziel ist es, jeden Beutel in weniger als 10 min. zu infundieren. Vitalzeichen während der gesamten Zellinfusion und nach Abschluss überwachen.

6.6.1 Nebenwirkungen

Eine Nebenwirkung ist definiert als eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die vermutlich oder nachweislich durch die Entnahme oder Verabreichung eines Zelltherapieprodukts oder durch das Produkt selbst verursacht wird (EBMT, 2021).

Die Stammzellinfusion ist im Allgemeinen ein sicheres Verfahren, kann jedoch eine Vielzahl von Nebenwirkungen verursachen, die von einer Hautrötung und Übelkeit bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen reichen. Es ist unerlässlich, dass das Behandlungsteam für die frühzeitige Erkennung und Behandlung möglicher Nebenwirkungen geschult ist. Die Pflegefachpersonen müssen vor und während der Zellinfusion die Vitalzeichen erfassen, einschließlich Temperatur, Atemgeräusche, Pulsoximetrie, Gewicht und Flüssigkeitsstatus.

Mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Stammzellinfusion variieren je nachdem, ob die Zellen kryokonserviert wurden oder als frische Zellen infundiert werden:

- *Frisch*
 - Allergische Reaktion
 - Hämolytische Transfusionsreaktion
 - Flüssigkeitsüberladung
 - Mikropulmonale Embolie
 - Infektion
- *Konserviert*
 - Schlechter Geschmack im Mund, Übelkeit und Erbrechen (DMSO)
 - Arrhythmie Bluthochdruck
 - Hämoglobinurie
 - Allergische Reaktion
 - Hämolytische Transfusionsreaktion
 - Flüssigkeitsüberlastung Mikropulmonale Embolie
 - Infektion (Costa Bezerra Freire et al., 2014; Tomlinson und Kline, 2010; Truong et al., 2016; Vidula et al., 2015)

6.6.2 Pflege durch Pflegefachperson: Vor, während und nach der Stammzellinfusion

6.6.2.1 Beurteilung vor der Infusion

Aufrechterhaltung einer sicheren Umgebung

Stellen Sie sicher, dass Ihr Patient vorbereitet und der Raum so eingerichtet ist, dass Sie Zugang zum Patienten sowie Zugang zu allem haben, was Sie benötigen, einschließlich Sauerstoff und Absaugung. Im Falle einer schweren allergischen Reaktion sollte der Patient während der Stammzellinfusion in einem Bett liegen.

Grundlegende Beobachtungen

Erfassen Sie die Ausgangsdaten, um den physiologischen Zustand des Patienten während und nach der Infusion zu beurteilen.

Vorbereitung des Patienten auf die Infusion

Wenn Patienten zuvor mit DMSO kryokonservierte Zellen erhalten, sollten sie eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika erhalten. Die Pflegefachperson sollte das Verfahren besprechen, einschließlich der Dauer, wie sich der Patient fühlen kann und was er der Pflegefachperson sagen soll, wenn er eine der üblichen Nebenwirkungen verspürt. Ermutigen Sie Ihren Patienten, Ihnen mitzuteilen, wie er sich während des gesamten Verfahrens fühlt, um sicherzustellen, dass unerwünschte Zwischenfälle erkannt werden, um ihn zu beruhigen oder um Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

Pflege der Infusionsleitungen

Überprüfen Sie die Infusionsleitung auf Durchgängigkeit. Im Allgemeinen wird bei Patienten, die sich einer Stammzellinfusion unterziehen, ein permanenter zentraler Zugang gelegt. Häufig für diese Behandlung verwendete Katheter sind PICC-Katheter und Hickman-Katheter. Stellen Sie sicher, dass eine aseptische, berührungsfreie Technik angewendet wird, um das Risiko einer Infektion zu vermeiden.

Toilettengang

Sprechen Sie mit dem Patienten und lassen Sie ihn vor Beginn des Verfahrens auf die Toilette gehen, um Unterbrechungen bei der Stammzellinfusion zu minimieren und auch die Sicherheit für den Patienten zu gewährleisten.

Psychologische Unterstützung

Der Tag Null kann für jemanden, der eine Stammzelltransplantation benötigt, ein bedeutsames Ereignis sein. Die Patienten können eine Reihe von Emotionen durchleben, von Hochstimmung bis hin zu Stress, Angst, Verwundbarkeit und Hilflosigkeit. Einfache Techniken wie das Besprechen des Verfahrens und Zuhören und Beruhigen können dazu beitragen, die Angst der Patienten zu mindern.

6.6.2.2 Während der Stammzellinfusion

Pflege der Infusionsleitungen

Stellen Sie sicher, dass eine aseptische, berührungsfreie Technik angewendet wird, um das Risiko einer Infektion zu vermeiden.

Physiologische Überwachung

Sollte mindestens alle 10–15 min durchgeführt werden bzw. öfter, wenn Bedenken hinsichtlich des Zustands der Patienten während der Infusion bestehen. O₂-Sättigungen werden während der Infusion ständig überwacht. Melden und behandeln Sie Probleme, sobald sie auftreten (z.B. bei Sättigungsabfall geben Sie O₂ wie vorgeschrieben)

Bewertung Bewertung auf mögliche Nebenwirkungen

Patienten können leichte bis schwere Reaktionen auf eine Zellinfusion haben. Autologe Stammzellen sind tendenziell kryokonserviert. Bei den Patienten können allergische Reaktionen auftreten, einschließlich Übelkeit, Hitzewallungen, Hautausschlag, Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit und Schüttelfrost. Befolgen Sie bei Anaphylaxie die Richtlinien Ihres Zentrums zur Behandlung eines Anaphylaxie-Ereignisses. Bei anderen Nebenwirkungen kann die Infusion je nachdem, wie der Patient die Infusion verträgt, verlangsamt werden. Beruhigen Sie den Patienten und behandeln Sie die Nebenwirkungen, sobald sie auftreten.

6.6.2.3 Nach der Stammzellinfusion

Physiologische Überwachung

Beurteilung der Spätfolgen der Zellinfusion. Die Erfassungen sollten in den nächsten zwei Stunden halbstündlich, dann weitere zwei Stun-

den lang stündlich und danach alle vier Stunden durchgeführt werden.

Dokumentation

Neben dem Ausfüllen des Zellinfusionsprotokolls und der Unterzeichnung der Verordnung für die Zellinfusion sollte die Pflegefachperson das Pflegeereignis in den Krankenakten der Patienten dokumentieren.

6.6.3 JACIE-Standards

Das JACIE-Verfahren wurde in Kap. 1 erläutert. Die JACIE-Standards enthalten klare und detaillierte Informationen zur sicheren Verabreichung von Zelltherapieprodukten. Pflegefachpersonen müssen für die Verabreichung von Zelltherapieprodukten geschult und befähigt sein.

Jedes Zentrum sollte über schriftliche Richtlinien zur sicheren Verabreichung von Zelltherapieprodukten verfügen. Dies umfasst Richtlinien zur Bestimmung des angemessenen Volumens und der angemessenen Dosis roter Blutkörperchen, Kryoprotektoren und anderer Zusätze sowie zur Infusion von ABO-inkompatiblen roten Blutkörperchen in allogenen Zelltherapieprodukten. Zwei qualifizierte Personen müssen die Identität des Empfängers, das Produkt und die Verordnung (Verschreibung) für die Verabreichung überprüfen (JACIE-Standards B7.6).

Ausführlichere Informationen finden Sie auf www.jacie.org.

Literaturhinweise

- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer chemotherapy. [Updated 2022 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT handbook hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Berlin: Springer Open; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.
- Brown M, Cutler T. Haematology nursing. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;8:255–67. <https://doi.org/10.1586/eci.12.9>.
- Costa Bezerra Freire N, et al. Adverse reactions related to hematopoietic stem cell infusion. *J Nurs UFPE Online*. 2014;9:391–8.

- EBMT, editor. FACT-JACIE International Standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration. 8th ed. Paris: EBMT; 2021. <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>.
- Grundy M. Nursing in haematological oncology. 2nd ed. Edinburgh: Ballière Tindall; 2006.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, and Huff CA. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–50.
- Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations. *Immunotherapy*. 2016;8(4):435–47. <https://doi.org/10.2217/imt.15.128>. PMID: 26973125.
- Satwani P, Cooper N, Rao K, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;46:173–82.
- Tomlinson D, Kline NE. Pediatric oncology nursing: advanced clinical handbook. 2nd ed. New York: Springer; 2010.
- Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GMT, Prokopenko NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:680–6.
- Vidula N, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:157–62.

Weitere Lektüre

- Systemic Anti Cancer Therapy (SACT) Passport – a standardised and portable approach to training and competency. https://www.england.nhs.uk/atlas_case_study/systematic-anti-cancer-therapy-sact-passport-a-standardised-and-portable-approach-to-training-and-competency/.
- Good practice guide for pediatric radiotherapy. The Royal College of Radiologists, 2018. <https://www.rcr.ac.uk/publication/good-practice-guide-paediatric-radiotherapy-second-edition>.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) lizenziert, welche die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die Originalautor(en) und die Quelle ordnungsgemäß erwähnen, einen Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitstellen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder anderes Material von Dritten in diesem Kapitel fallen unter die Creative-Commons-Lizenz für dieses Kapitel, es sei denn, das Material ist in einer Quellenangabe anders gekennzeichnet. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtshaber einholen.



Zelltherapie, Bedeutung für Pflegefachpersonen und die Patientenversorgung

7

Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell,
Daphna Hutt und Michelle Kenyon

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die Zelltherapie in Europa erhebliche Fortschritte gemacht, insbesondere die zellbasierte Immuntherapie oder die Therapie mit Immuneffektorzellen (*immune effector cells*, IECs) seit der Zulassung autologer CD19-spezifischer CAR-T-Produkte für Patienten mit rezidivierten/refraktären B-Zell-Malignomen – diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom, akuter lymphatischer Leukämie (Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene) und Mantelzell-Lymphom). Auch wenn diese Entwicklung für Patienten mit Krankheiten mit schlechter Prognose von Vorteil ist, kann es zu Nebenwirkungen kommen und eine sorgfältige Auswahl der Patienten, Beurteilung, Überwachung, Behandlung und Nachsorge sind erforderlich. Pflegefachpersonen haben die wichtige Aufgabe, Patienten auf diesem Weg zu unterstützen. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit dem Prozess autologer zellbasierter Immuntherapien (CAR-T), der Infusion, mit Toxizitäten, dem Management und dem Weg des Patienten, aber auch mit nicht zellbasierten Immuntherapien. Zelltherapien bei soliden Tumoren und der Rolle klinischer Studien.

R. Clout (✉) · J. Murray · M. Farrell
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,
Vereinigtes Königreich, E-Mail: ruthelizabeth.clout@nhs.net; j.murray10@nhs.net; maria.farrell1@nhs.net

D. Hutt
Department of Paediatric Haematology-Oncology
and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital,
Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
E-Mail: dhutt@sheba.health.gov.il

M. Kenyon
Department of Haematological Medicine, King's
College Hospital NHS Foundation Trust, London,
Vereinigtes Königreich
E-Mail: michelle.kenyon@nhs.net

Schlüsselwörter

CAR(chimärer Antigenrezeptor)-
T-Zell-Therapie (CAR-T) ·
Tumorerfiltrierende Lymphozyten
(TILs) · T-Zell-Rezeptor (TCR) ·
Immuntherapie · Immuneffektorzellen
(IECs) · Zytokinfreisetzungssyndrom
(CRS) · Immuneffektorzell-assoziiertes
Enzephalopathiesyndrom (ICANS) · Pflege

7.1 Was ist Zelltherapie

Der Begriff Zelltherapie ist eine Bezeichnung für Behandlungen, die darauf abzielen, neue, gesunde Zellen in den Körper des Empfängers einzubringen, um kranke oder fehlende Zellen zu ersetzen. Die Zellen können Stammzellen, Vorläuferzellen oder reife Zellen sein, wie z. B. T-Lymphozyten. Diese T-Lymphozyten können frei von Manipulationen sein, wie z. B. Spender-Lymphozyteninfusion (DLI), oder selektiert und/oder kultiviert und/oder genetisch manipuliert sein, wie z. B. CAR-T-Zellen.

Zellbasierte Immuntherapien ergänzen das breitere Feld der Immuntherapien, in dem sich bereits monoklonale Antikörper wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren, Immunkonjugate und bi- und trispezifische Antikörper finden (Kröger et al. 2022), die nachfolgend kurz beschrieben werden.

Die CAR(chimärer Antigenrezeptor)-T-Zelltherapie (CAR-T) stellt eine neue Klasse von Arzneimitteln dar, die gentechnisch aus T-Zellen hergestellt werden. Dies ist ein sich rasch entwickelndes Gebiet, wie in der Zeitleiste in Abb. 7.1 vor dem Hintergrund der HSZT dargestellt. Es ist zu erwarten, dass viele andere Formen von Therapien auf der Basis von Immuneffektorzellen folgen werden.

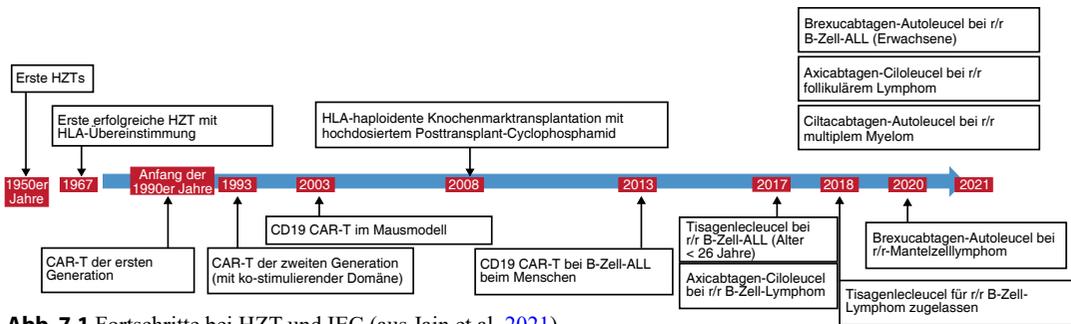


Abb. 7.1 Fortschritte bei HZT und IEC (aus Jain et al. 2021)

Grundsätze

Das Immunsystem verfügt über eine natürliche Fähigkeit, abnorme Zellen zu erkennen und zu zerstören, wodurch die Entwicklung vieler Krebsarten verhindert wird.

Krebszellen sind jedoch manchmal in der Lage, die Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem zu umgehen, indem sie eine Vielzahl von Strategien anwenden.

Krebszellen können

- die Expression von Tumorantigenen auf ihrer Oberfläche reduzieren, sodass sie für das Immunsystem schwerer zu erkennen sind
- Proteine auf ihrer Oberfläche exprimieren, die Immunzellen deaktivieren oder neutralisieren
- Zellen in der Umgebung dazu anregen, Substanzen freizusetzen, die die Immunreaktionen unterdrücken und das Wachstum und Überleben der Tumorzellen fördern

Nicht-zellbasierte Immuntherapie

Dies ist eine Art der Krebsbehandlung, die entwickelt wurde, um die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers zur Bekämpfung des Krebses zu nutzen, indem Komponenten des Immunsystems mit einbezogen oder verwendet werden.

Einige Krebsimmuntherapien bestehen aus Antikörpern, die sich an von Krebszellen exprimierte Proteine binden und deren Funktion hemmen. Andere Krebsimmuntherapien umfassen Impfstoffe und T-Zell-Infusionen.

Nachfolgend werden mehrere Ansätze kurz beschrieben.

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper, kurz mAks, sind im Labor entwickelte Substanzen, die nach gezielt ausgewählten Proteinen suchen und sich an diese binden, wo auch immer sie sich im Körper befinden. Die mAks bestehen aus zwei schweren und

zwei leichten Polypeptidketten, die über Disulfid-Brücken miteinander verbunden sind.

Es werden vier verschiedene Arten monoklonaler Antikörper beschrieben (siehe Tabelle 7.1) (aus Bayer 2019).

Es gibt mehrere Wirkmechanismen, darunter die Hemmung der Überlebenskaskaden von Tumorzellen, die Hemmung des Tumorwachstums durch Beeinträchtigung der Tumorangiogenese, Triggern des programmierten Zelltods und die Hemmung von Immun-Checkpoints (Bayer 2019).

Unerwünschte Reaktionen auf mAks treten am häufigsten bei nicht vorbehandelten Patienten auf. Während anaphylaktische Reaktionen bei mAks selten sind, sind Infusionsreaktionen relativ häufig und treten, wenn auch meist in leichter Form, als Schüttelfrost, Urtikaria, Dyspnoe, Übelkeit, Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen auf (Guan et al. 2015).

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Immun-Checkpoints sind Signalwege, die in das Immunsystem eingebettet sind und die Immunantworten regulieren. Sie helfen dabei, die Stärke und Dauer der Immunantworten zu begrenzen und starke Reaktionen zu verhindern, die sowohl normale als auch abnorme Zellen schädigen könnten. Tumoren scheinen bestimmte Immun-Checkpoint-Signalwege und deren Proteine zu übernehmen und sie zur Unterdrückung normaler Immunreaktionen zu nutzen.

Diese Therapie zielt auf die Immun-Checkpoint-Signalwege ab, sodass nach Hemmung der Immun-Checkpoint-Proteine die „Bremsen“ am Immunsystem gelöst werden, die normale Funktion wiederhergestellt und die Krebszellen zerstört werden.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Antikörpern, die auf CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) und den Signalweg des programmierten-Zelltod-Proteins 1 (PD-1/PD-L1)

Tabelle 7.1 4 Verschiedene Arten von monoklonalen Antikörpern (aus Bayer 2019)

Typ	Schlüsselkonzepte	Beispiel
Murin	Verwendet gewonnene B-Lymphozyten von Mäusen, die mit einer immortalisierten Myelom-Zelllinie fusioniert sind, der das Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Gen fehlt Allergische Reaktionen sind beim Menschen häufig; aufgrund einer kurzen Halbwertszeit nur von potenziell begrenztem Nutzen	Blinatumomab
Chimär	Ungefähr 65 % humanen Ursprungs, 35 % murinen Ursprungs, verwendet murine Antigen-spezifische variable Region und schwere und leichte Ketten von humanen Serumproteinen (SP) Nachweis einer verlängerten Halbwertszeit beim Menschen mit reduzierter Immunogenität; immer noch in der Lage, Anti-Drug-Antikörper zu induzieren	Rituximab
Humanisiert	Murine hypervariable Regionen der leichten und schweren Ketten sind an ein menschliches Antikörper-Gerüst fusioniert, das zu etwa 95 % menschlich ist Verringerte Produktion von Anti-Drug-Antikörpern; Einschränkungen, weil der Herstellungsprozess schwierig ist	Alemtuzumab
Human	Vollständig humane monoklonale Antikörper Weniger antigen und besser verträglich; scheinen die längste Halbwertszeit beim Menschen zu haben	Daratumumab

abzielen, haben bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Beispiele hierfür sind Nivolumab – CTLA-4 und Pembrolizumab – PD-1, beide eingesetzt bei Hodgkin-Lymphom.

Therapeutische Antikörper

Therapeutische Antikörper sind Wirkstoffe, die spezifisch etwa an Krebszellen binden und diese zerstören.

Eine Gruppe von therapeutischen Antikörpern sind die sogenannten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (antibody-drug conjugate, ADC). Dabei

wird ein toxischer Wirkstoff, etwa ein Arzneistoff, Toxin oder eine radioaktive Substanz an einen Antikörper gekoppelt. Der Antikörper bindet an die Krebszelle, das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) wird in die Zelle aufgenommen und die toxische Substanz freigesetzt, wodurch die Zelle abgetötet wird.

Nicht alle therapeutischen Antikörper sind mit toxischen Substanzen gekoppelt. Einige Antikörper bewirken den programmierten Tod (Apoptose) der Krebszellen, andere machen die Krebszellen für bestimmte Immunzellen (Komplement) besser erkennbar und begünstigen den Zelltod. Beispiele für therapeutische Antikörper sind Inotuzumab (Anti-CD22 ADC) und Gemtuzumab (Anti-CD33 ADC).

Therapeutische Krebsimpfstoffe

Ein weiterer Ansatz der Immuntherapie ist die Anwendung von Krebsimpfstoffen. Diese Impfstoffe werden in der Regel aus den eigenen Krebszellen des Patienten oder aus von den Krebszellen produzierten Substanzen hergestellt. Wenn einem Patienten ein Impfstoff injiziert wird, der krebspezifische Antigene enthält, sollen diese Antigene das Immunsystem dazu anregen, Krebszellen anzugreifen, ohne dabei normale Zellen zu schädigen.

Zellbasierte Immuntherapie oder Therapie mit Immuneffektorzellen

Zellbasierte Immuntherapien setzen die Zellen unseres Immunsystems zur Elimination von Krebs ein. Bei einigen Ansätzen werden ausgewählte Immunzellen des Patienten verwendet und vermehrt, während bei anderen die eigenen Immunzellen gentechnisch verändert werden, um ihre Fähigkeit zur Krebsbekämpfung zu verbessern.

Es gibt verschiedene Arten von zellbasierter Immuntherapien (siehe Tabelle 7.2) (nach Waldman et al. 2020, Cancer Research Institute, Zugriff im Februar 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>).

Der Schwerpunkt des Kapitels liegt hauptsächlich auf der CAR-T-Zelltherapie.

7.2 Indikationen

Es handelt sich um ein sich entwickelndes Gebiet, in dem ständig neue Indikationen, Produkte und Erfahrungen hinzukommen. Dieser Ab-

Tabelle 7.2 Unterschiedliche Arten der zellbasierten Immuntherapie (nach Waldman et al. 2020, Cancer Research Institute, Zugriff Feb 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>)

Therapie	Beschreibung
Tumordinfiltrierende Lymphozyten (TILs)	Verwendet natürlich vorkommende T-Zellen, die bereits einen Tumor infiltriert haben. Diese werden aus der Biopsie isoliert, aktiviert und erweitert
Gentechnisch veränderte T-Zell-Rezeptoren (TCR)	Verwendet T-Zellen des Patienten und stattet sie mit einem neuen T-Zell-Rezeptor aus, damit er auf spezifische Krebsantigene abzielen kann
Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen)	Verwendet T-Zellen des Patienten und verändert sie gentechnisch so, dass sie einen synthetischen Rezeptor, einen sogenannten CAR, exprimieren. Hier umgehen CARs die MHC-Beschränkung und können an Krebszellen binden, auch wenn ihre Antigene nicht auf der Oberfläche vorhanden sind. Dazu wird ein Zielmolekül, z. B. CD19, auf der Oberfläche der bösartigen Zelle verwendet
Natürliche Killerzellen (NK)	Verwendet NK-Zellen anstelle von T-Zellen. Potenzial, NK-Zellen mit CARs auszustatten, wird derzeit untersucht

schnitt bietet einen Überblick über die bisherigen Entwicklungen.

2018 wurden in Europa die Zulassung zwei CD19-CAR-T-Produkte für Patienten mit B-Zell-Malignomen zugelassen:

- Tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis) für rezidiviertes/refraktäres B-ALL-Lymphom des Kindesalters und großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen;
- Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®], Gilead) für r/r großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen oder primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Europäische Zulassungen 2021

Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus, Gilead) für r/r Mantelzelllymphom bei Erwachsenen (Hayden et al. 2022).

- Idecabtagen Vicleucel (Abecma, BMS) für r/r multiples Myelom. Es wird angewendet bei Erwachsenen, die bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, einschließlich eines immunmodulatorischen Wirkstoffs, eines Proteasom-Inhibitors und eines anti-CD38-Antikörpers, und deren Krankheit sich seit der letzten Behandlung verschlechtert hat (Europäische Arzneimittel-Agentur 2021).

Europäische Zulassungen im Jahr 2022

- Lisocabtagen Maraleucel (Breyanzi, BMS) für diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL); primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL); follikuläres Lymphom Grad 3B (Europäische Arzneimittel-Agentur 2022a)
- Ciltacabtagen-Autoleucel (Carvykti, Janssen-Cilag, r/r Multiple Myeloma). Es wird angewendet bei Erwachsenen, die bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, einschließlich eines immunmodulatorischen Wirkstoffs, eines Proteasom-Inhibitors und eines anti-CD38-Antikörpers, und deren Krankheit sich seit der letzten Behandlung verschlechtert hat (Europäische Arzneimittel-Agentur 2022b).

Das Ziel bei B-Zell-Malignomen (DLBCL, Mantelzelllymphom und ALL) ist CD19, während beim multiplen Myelom das Ziel das Protein namens B-Zell-Reifungsantigen (*B cell maturation antigen*, BCMA) ist.

CAR-T und andere Zelltherapien werden auch in klinischen Studien für andere hämatologische Malignome wie multiples Myelom, chronische lymphatische Leukämie und auch solide Tumoren untersucht. Voraussichtlich werden bald andere Formen von Immuneffektorzellen-basierten Therapien auf den Markt kommen (Kröger et al. 2022).

7.3 Die Rolle der Zelltherapie bei soliden Tumoren: TCR/TILs

Bei soliden Tumoren werden öfter Immuneffektorzellprodukte, die als TCR-T (TCR-Engineered T Cells) und TIL (Tumordinfiltrierende Lymphozyten) bekannt sind, verwendet (Li et al. 2019).

Gentechnisch veränderte T-Zell-Rezeptoren

Ähnlich wie bei der CAR-T-Zelltherapie werden T-Zellen mit Hilfe eines viralen Vektors mit ausgewählten T-Zell-Rezeptoren modifiziert, um einen extrazellulären Rezeptor zu erhalten, der Moleküle auf der Oberfläche von Krebszellen erkennt. Für diese TCR-Therapie wird das humane Leukozytenantigen (HLA) der Zelle verwendet, da solide Tumoren im Gegensatz zu hämatologischen Krebserkrankungen keine sie charakterisierenden CD (Cluster of Differentiation)-Marker an der Zelloberfläche aufweisen. TCR-modifizierte T-Zellen sollen eine spezifische Kombi-

nation aus HLA der Zelloberfläche und Neoantigenen erkennen, die spezifisch für den Tumor ist, auf den sie abzielen (Zhao und Cao 2019). Die T-Zellen für dieses Produkt und für CAR-Ts werden mittels Apherese gewonnen. Derzeit wird die TCR-Therapie in klinischen Studien bei Melanom, Lungen- und Synovialsarkom eingesetzt (Clinical Trials 2022a).

Die TIL-Therapie (tumorinfiltrierende Lymphozyten, TIL) nutzt natürlich vorkommende Lymphozyten, die bereits im Tumor selbst vorhanden sind und im Herstellungslabor vermehrt werden, um ein für diesen Tumor und Patienten spezifisches Produkt zu entwickeln. Da TILs direkt aus dem Tumor des Patienten stammen, sind sie bereits in der Lage, viele der Oberflächenziele des Tumors zu erkennen (Boldt 2021).

TILs werden ganz anders hergestellt als die zuvor besprochenen Produkte. Zunächst werden Tumorgewebeproben entnommen und an das Herstellungslabor geschickt. Im Labor wird Tumorgewebe zu kleinen Gewebeteilen aufbereitet, um die Lymphozyten freizusetzen. Diese Lymphozyten werden dann über einen längeren Zeitraum unter Zugabe von Interleukin-2 (IL-2) vermehrt, sodass ein infundierbares Produkt entsteht (Boldt 2021). Derzeit werden TILs im Rahmen klinischer Studien bei Melanom, Lungen- und Brustkrebs eingesetzt (Clinical Trials 2022b).

Beide oben genannten Produkte werden gefroren an das Behandlungszentrum übermittelt und nach dem Auftauen den Patienten auf die gleiche Weise wie bei einer CAR-T- oder Stammzellinfusion infundiert. Das Toxizitätsprofil, einschließlich des Zytokinfreisetzungssyndroms und des immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms, dürfte mit dem der CAR-T-Zelltherapie vergleichbar sein, mit geringerer Toxizität in einigen Fällen.

Derzeit werden CAR-T-Zellen bei soliden Tumoren nur in klinischen Studien eingesetzt, da hier noch einige Hürden zu überwinden sind. Zu diesen gehören die gezielte Migration in das Tumorgewebe, das ungünstige Mikromilieu solider Tumoren, vermehrte Anzeichen einer toxischen Wirkung gegenüber Nicht-Tumorzellen („On-Target-, Off-Tumor-Toxizität“ und auch der Transport und die Infiltration in das Tumorgewebe. Es laufen bereits viele klinische Studien zur Überwindung dieser Hürden, etwa durch Hemmung von Zytokinen und immunsuppressiven Zellen, aber sie sind noch in den frühen Stadien (Zhao und Cao 2019).

7.4 Die Rolle klinischer Studien/ akademischer Arbeiten

Die Markteinführung kommerzieller CAR-T-Zellprodukte wäre ohne die vielversprechenden klinischen Daten aus frühen Studienphasen nicht möglich gewesen. Viele der Behandlungen, die täglich in der Hämatologie und Zelltherapientransplantation verabreicht werden, würde es ohne klinische Studien nicht geben.

Klinische Studien sind aus verschiedenen Gründen wichtig. Ihr Hauptziel besteht zunächst darin, festzustellen, ob eine Behandlung so wirkt, wie sie wirken soll, und welche Nebenwirkungen sie verursachen kann. Dies geschieht in Etappen, angefangen von Tierversuchen bis hin zu klinischen Studien der Phase 1, 2 und 3 am Menschen. Einige Behandlungen werden auch in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht, um festzustellen, ob sie besser wirken als die derzeit verfügbaren Behandlungen.

Daneben spielen Studien auch eine wichtige Rolle bei logistischen Untersuchungen einer neuen Behandlung, beispielsweise wenn Patienten Medikamente auf neue Weise verabreicht werden, wird untersucht, wie praktikabel dies sowohl für den Patienten als auch für das behandelnde Team ist (HealthTalk.org 2019).

Derzeit laufen weltweit über 2000 klinische Studien für die drei häufigsten Produkte im Bereich der IECs (1051 für CAR-Ts, 606 für TILs und 652 für TCR-Ts), die verschiedenen anderen Produkten, die untersucht werden, wie z. B. CAR-NK-Zellen, noch gar nicht mitgezählt (Clinical Trials 2022b). TILs sind am längsten Gegenstand klinischer Studien, wobei ihre klinische Signifikanz bereits 1994 nachgewiesen wurde (Rohaan et al. 2019).

Das derzeitige und künftige Ziel der klinischen Studien zu IEC ist es, ein ausschließlich personalisiertes Zelltherapieprodukt für eine breite Anwendung bei bösartigen Krankheiten zu entwickeln und dabei das bekannte Toxizitätsprofil und die Hindernisse für die Wirksamkeit der einzelnen Produkte zu überwinden. Die derzeit laufenden klinischen Studien zeigen eine Reihe von Entwicklungsmöglichkeiten auf, die in der gentechnischen Veränderung der TIL-Therapie zur Verbesserung ihrer Funktionalität und in der Weiterentwicklung der CARs der 4. Generation zur Verbesserung ihrer In-vivo-Persistenz zu sehen sind. Dazu gehören auch randomisierte, kontrollierte Studien, anhand derer festgestellt werden soll, ob die IEC-

Produkte wirksamer sind als die derzeit verfügbaren Behandlungen (Rohaan et al. 2019). Darüber hinaus konzentriert sich die Forschung auf den Zugang zu allogenen CAR-T-Produkten „von der Stange“, die Vereinfachung des Herstellungsprozesses und die Milderung von Nebenwirkungen, neben anderen Zielen (Kröger et al. 2022).

Klinische Studien haben eine große Menge an wichtigen Daten zur steigenden Wirksamkeit von IEC-Produkten geliefert, sowohl in wissenschaftlicher als auch in ganzheitlicher Hinsicht. Diese Daten verwiesen jedoch auch auf jene Bereiche, in denen signifikante Fortschritte noch ausstehen.

7.5 Patientenauswahl und Überweisung:

Patienten, die für eine CAR-T-Therapie in Frage kommen, sollten in lokalen multidisziplinären Teamsitzungen beurteilt und besprochen werden, und es sollte eine Überweisung an das CAR-T-Behandlungszentrum erfolgen. Auch ein nationales Screening-Gremium kann zusammenkommen, um festzustellen, ob der Patient geeignet ist, um Bilder und Histologie zu prüfen und zu bestätigen, dass der Patient am Programm teilnehmen kann. In einigen Ländern müssen möglicherweise auch Fragen bezüglich der Krankenversicherung geklärt werden. Die Kriterien für die Überweisung werden von EBMT/EHA/JACIE (Hayden et al 2022) dargelegt und umfassen den körperlichen Zustand, der ECOG < 2, Karnofsky oder Lansky > 60 % entsprechen sollte. Der Patient sollte eine Lebenserwartung von mehr als 6–8 Wochen haben, keine aktive bösartige Krankheit aufweisen und keine Immunsuppressiva erhalten. Er sollte frei von Infektionen sein, insbesondere von Virusinfektionen.

Sobald die Aufnahme in das Programm erfolgt ist, wird das Apherese-Team mit der Buchung von Herstellungszeiten, der Information des Labors und der vorläufigen Buchung eines Infusionstermins beauftragt.

7.6 Apherese/Herstellung/Labor/Identitätskette

7.6.1 Apherese

Die Herstellung autologer CAR-T-Zellen erfordert die Gewinnung nicht mobilisierter reifer

Lymphozyten durch Apherese mononukleärer Zellen (MNCs). (Tuazon et al. 2019; Mahadeo et al. 2019). Die Schwellenwerte für die absolute Lymphozytenzahl (ALC) bei einer Leukapherese können je nach CAR-T-Produkt variieren (Mahadeo et al. 2019). Die Leukapherese ähnelt der Apherese für die extrakorporale Photopherese oder für die Gewinnung allogener mononukleärer Zellen, die für die Immuntherapie nach der Transplantation vorgesehen sind (Spenderlymphozyteninfusionen); bisher wurden keine spezifischen Aphereseprotokolle von Zellprozessorenherstellern oder von den CAR-T-Zellherstellern vorgeschlagen (Yakoub-Agha et al. 2018). Das Aphereseverfahren kann technisch schwierig sein, da die Patienten mit mehreren vorherigen Therapielinien stark vorbehandelt sind und oft eine niedrige Leukozyten- und Lymphozytenzahl aufweisen (Ceppi et al. 2018). Die angestrebte Anzahl Zellen für die Leukapherese kann je nach Produkt und Herstellungsprozess variieren (Mahadeo et al. 2019).

Der Zeitpunkt der Apherese ist bei den meisten Patienten von entscheidender Bedeutung und sollte eng mit den behandelnden Ärzten und dem CAR-T-Zell-Team abgestimmt werden. Sie sollte erfolgen, wenn sich die Patienten erholen, aber bevor eine zusätzliche Chemotherapie erforderlich ist und nach einer angemessenen Auswaschphase. Dies ist besonders schwierig bei Patienten mit rezidivierender Krankheit und einer hohen Blastenzahl. Die Apherese muss mit dem pharmazeutischen Unternehmen abgestimmt werden, um die Verfügbarkeit des Produktionszeitfensters zu gewährleisten. Einige Produkte werden frisch an die Produktionsstätte geschickt, andere werden gefroren verschickt.

Pädiatrische Aphereseverfahren gelten als sicher, aber herausfordernd, da sie aufgrund der geringen Körpermasse und der einzigartigen Physiologie von Kindern möglicherweise mehr Nebenwirkungen hervorrufen als bei Erwachsenen. Die Hauptprobleme sind das extrakorporale Volumen des Zellseparators, ein schlechter Venenzugang und metabolische Komplikationen aufgrund von Citrattoxizität (Del Fantea et al. 2018).

- Das extrakorporale Volumen des Zellseparators ist statisch. Bei Kindern mit geringem Gewicht (mit einem Gewicht von weniger als 20–25 kg) muss der Zellseparator gemäß den Richtlinien der Einrichtung mit Blut vorgefüllt werden.

- Ein guter Venenzugang ist für den Erfolg des Aphereseverfahrens unerlässlich. Die langsamen Einlassraten können zu Verzögerungen bei der Etablierung und Aufrechterhaltung einer stabilen Schnittstelle führen, wodurch sich sowohl das verarbeitete Gesamtvolumen als auch die Verfahrensdauer erhöhen. Apheresezentren haben verschiedene Richtlinien bezüglich des erforderlichen Venenzugangs. Pädiatrische Patienten benötigen möglicherweise einen Leukapherese-Katheter für die Zellgewinnung (Mahadeo et al. 2019).
- Zitrattoxizität – Bei Kindern müssen Symptome einer zitratinduzierten Hypokalzämie sofort erkannt und behandelt werden. Abgesehen von den klassischen Symptomen einer Hypokalzämie bei Kindern mit geringem Körpergewicht können Bauchschmerzen und Unruhe die ersten Anzeichen sein. Kinder benötigen während des gesamten Eingriffs eine intravenös oder oral verabreichte Kalziumergänzung.

Beratung vor der Apherese

- Altersgerechte Vorbereitung auf das Verfahren
- Verifizierung der Einwilligung/Zustimmung vor der Apherese
- Koordination des besten Zeitpunkts für die Apherese
- Beurteilung der Eignung der peripheren Venen des Patienten durch das Apherese-Pflegefachpersonal
- Bei Kindern mit geringem Körpergewicht wird Beurteilung der Notwendigkeit des Vorfüllens mit Blut gemäß den Richtlinien des Zentrums
- Die CD3-Zählung dient der Beurteilung der Dauer und Festsetzung des Zeitpunkts der Apherese

7.6.2 Herstellung/Labor/Apotheke/Identitätskette

Das Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York beschreibt, wie man ein CAR-T-Zellprogramm aufbaut, und nennt acht wesentliche Aufgaben für den Erfolg: Patientenaufnahme; CAR-T-Zell-Beratungsdienst; Gewinnung, Bestimmung, Versand und Empfang; Überbrückungs-

strategie; Zellinfusion; Versorgung nach der Infusion Tag 0–30; Versorgung nach der Infusion ab Tag 30; Finanzierungs-, regulatorische und Meldeanforderungen (Perica et al. 2018). Dieser Prozess kann von Land zu Land und von Kontinent zu Kontinent unterschiedlich sein, aber im Großen und Ganzen würde eine solche Vorgehensweise zu einem positiven Ergebnis für den Patienten und die Einrichtung führen.

Festgelegte Verfahren unterstützen die Verfolgung und Verifizierung der Produktidentität vom Zeitpunkt der Gewinnung über etwaige Manipulationen vor Ort und Lagerung bis zum Versand für die Produktion. Sobald die T-Zellen an die kommerzielle Einrichtung geliefert wurden, wird das Produkt manipuliert, vermehrt, kryokonserviert und zur Infusion in den Patienten an die aufnehmende Einrichtung zurückgeschickt. Die Hersteller arbeiten sehr eng mit den einzelnen Zentren zusammen, um sicherzustellen, dass die Identitätskette ordnungsgemäß erhalten bleibt. Dies erfordert ein umfassendes Qualitätsprogramm und das Engagement mehrerer Mitglieder des multidisziplinären Teams (Perica et al. 2018).

Die CAR-T-Zellherstellung erfolgt nach der Leukapherese. Die isolierten T-Zellen werden mit dem CAR-Gen transduziert. Die Zellen werden behandelt, in einer Kultur ca. 1 Monat lang vermehrt und zur Reinfusion an das Transplantationszentrum zurückgeschickt. Während der Verarbeitungsstufen werden die Zellen auf ihre Viabilität überwacht und auf bakterielle Kontamination überprüft. Manchmal kann es vorkommen, dass die erhaltene Produktmenge nicht ausreicht und die Apherese wiederholt werden muss. Sobald CAR-T-Zellen hergestellt und genetisch verändert wurden, werden sie zu einem Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) und unterliegen der Verantwortung der Krankenhausapotheke. Gemäß den aktuellen Bestimmungen der Europäischen Union unterliegen CAR-T-Zelltherapien den rechtlichen Rahmenbedingungen für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). ATMPs stellen eine Kategorie von Arzneimitteln dar, die in der EU-Verordnung 1394/2007 definiert wird (Kröger et al. 2022). Daher gibt es eine streng geregelte Koordination zwischen dem ärztlichen und pflegerischen Team, dem Zelltherapie-Labor, der Produktionsstätte und der Apotheke.

7.7 Vorbereitung und Einwilligung des Patienten

Alle geeigneten Patienten sollten in der Klinik beraten und schriftlich und mündlich über das Verfahren informiert werden. Die Möglichkeit, Fragen zu stellen, ist wichtig und der Beitrag des Pflegefachteams ist unerlässlich. Vor der Apherese benötigen die Patienten eine Reihe von Tests und Beurteilungen, die „Abklärung“. Dazu gehören eine gründliche Behandlungsanamnese, eine körperliche Untersuchung, Bildgebung, eine Untersuchung des Knochenmarks und Routine-Bluttests, einschließlich Virologie. Ein COVID-19-Test, der noch innerhalb der 30 Tage nach der Entnahme gültig sein muss. Eine absolute Lymphozytenzahl von $> 0,2 \times 10^9/l$ wird empfohlen, um eine angemessene Gewinnung zu gewährleisten. Das Pflegefachpersonal führt eine Venenbeurteilung durch und beim Patienten muss möglicherweise ein zentraler Venenkatheter gelegt werden, wenn der periphere Zugang schlecht ist. Sobald alle Voruntersuchungen abgeschlossen sind, wird der Patient als geeignet für die Behandlung eingestuft und erhält die Zustimmung der Klinik.

7.8 Überbrückungstherapie

Von der Apherese bis zur CAR-T-Infusion dauert es ca. 4–6 Wochen. Dies ist für die Patienten offensichtlich problematisch, insbesondere für diejenigen mit schnell fortschreitender und aggressiver Krankheit. Damit Patienten eine CAR-T-Therapie erhalten können, benötigen sie möglicherweise eine Überbrückungstherapie nach der Apherese und vor der Konditionierungsbehandlung zur Lymphozytendepletion. Idealerweise sollte die Überbrückungstherapie innerhalb von 3 Tagen nach der Apherese begonnen werden. Die Wahl der Therapie wird vom MDT bestimmt und berücksichtigt die Gesamttumorlast und die Lokalisation der Krankheit. Das Ziel ist die Kontrolle der Krankheit und der Symptome und nicht das Erreichen einer Remission. Die Überbrückungstherapie kann in vier Kategorien unterteilt werden: hochdosierte Chemotherapie; niedrigdosierte Chemotherapie; Strahlentherapie; neuartige Wirkstoffe. Es sollte ein Schwerpunkt auf minimale Organtoxizität und Infektion gelegt werden (Hayden et al. 2022). Diese Therapien können alle angewandt werden, und jede Einrichtung hat ihre eigene Präferenz. Bitte sehen Sie in

Ihrer eigenen SOP nach. Beispiele für Überbrückungstherapien: zu den bei hochgradigen Lymphomen häufig eingesetzten Überbrückungstherapien gehören Strahlentherapie bei voluminöser Erkrankung und Polatuzumab mit Rituximab und Bendamustin; bei Mantelzell-Lymphomen häufig eingesetzte Überbrückungstherapien sind etwa ein BTK-Inhibitor mit Strahlentherapie bei voluminöser Erkrankung; bei akuter Leukämie häufig eingesetzte Überbrückungstherapien sind Inotuzumab oder ein Tyrosinkinase-Inhibitor. Eine auf CD19 ausgerichtete Überbrückungstherapie sollte jedoch vermieden werden.

7.9 Produktempfang

Sobald die CAR-T-Produkte genetisch verändert wurden, erfolgt die Koordination zwischen der Produktionseinrichtung und dem Zelltherapiezentrum. Die Abteilung, die die CAR-T-Zellprodukte erhält, muss über geeignete Aufbewahrungsbehälter und -einrichtungen für genetisch manipuliertes Material verfügen; je nach den Rechtsvorschriften des Landes kann ein Aufbewahrungsort eine behördliche Zulassung benötigen, da gentherapeutische Arzneimittel auch gentechnisch veränderte Organismen sind (Yakoub-Agha et al. 2018). Nach Erhalt der Zellen von der Produktionseinrichtung muss das Labor Folgendes prüfen: (1) die Intaktheit des Siegels des Trockenversandbehälters; (2) das Temperaturprotokoll für den gesamten Transport; (3) die Produktintegrität; (4) die CAR-T-Identitätskennzeichnung, bevor die Empfangsformulare ausgefüllt werden (Hayden et al. 2022).

7.10 Lymphozytendepletion, Auftauen des Produkts und Infusion

7.10.1 Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LD)

Der Patient wird entweder ambulant oder stationär in eine qualifizierte Zelltherapieabteilung aufgenommen. Wenn das Zentrum über keine etablierten Richtlinien und Infrastruktur verfügt, um eine sichere ambulante Verabreichung zu ermöglichen, wird während dieses Zeitraums ein Krankenhausaufenthalt empfohlen, um eine engmaschige Überwachung und optimale Hydratation

tation sicherzustellen (Yakoub-Agha et al. 2018).

Der Patient erhält eine lymphozytendepletierende Chemotherapie (auch als Chemotherapie zur Konditionierung bezeichnet), die vor der Produktinfusion angewendet wird. Der Zweck der LD besteht darin, Platz im Immunsystem zu schaffen, damit sich die infundierten CAR-T-Zellen teilen und vermehren können. In den meisten Protokollen erhalten die Patienten eine lymphozytendepletierende Chemotherapie, die eine günstige Immunumgebung für adoptiv übertragene CAR-T-Zellen schafft und ihre In-vivo-Expansion, nachfolgende Persistenz und klinische Aktivität verbessert (Hay und Turtle 2017).

Die Wahl der LD hängt vom CAR-T-Produkt oder dem Prüfplan der klinischen Studie ab. Fludarabin und Cyclophosphamid sind die beiden wichtigsten Chemotherapeutika, die in Kombination verwendet werden. Die Dosierung von Fludarabin ist bei allen Produkten und Indikationen gleich (25–30 mg/m²/Tag ×3 Tage), für Cyclophosphamid werden unterschiedliche Schemata verwendet. Je nach Produkt oder Studie können andere Chemotherapeutika verwendet werden, darunter Medikamente wie Bendamustin oder Cytarabin und Etoposid. Die LD-Konditionierung wird in der Regel nach einem 3- bis 5-tägigen Schema vor der Infusion der CAR-T-Zellen verabreicht (Yakoub-Agha et al. 2018), sodass zwei Ruhetage vor der Produktinfusion bleiben.

Das ärztliche und das Pflegefachteam sollten sicherstellen, dass der Patient alle erforderlichen Untersuchungen bei der Aufnahme erhalten hat, bevor mit der LD begonnen wird. Was vor Beginn der LD zu berücksichtigen ist, wird in den EBMT-Leitlinien „Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy“ (Hayden et al. 2022), dargelegt. Sie betreffen Blutparameter, Krankheitsstatus, Herzfunktion, klinischen Zustand und den Erhalt des CAR-T-Produkts.

7.10.2 Auftauen und Infusion des Produkts

Der Patient wird vom Arzt untersucht und kann die Therapie nur fortsetzen, wenn sein Zustand es zulässt. Es kann nach der LD zu Komplikationen kommen; die EBMT-Leitlinien (Hayden et al. 2022) beschreiben Komplikationen, die vor der Infusion ausgeschlossen werden sollten.

Zwischen Labor, Apotheke und klinischem Bereich wird ein Zeitpunkt für die Infusion ver-

einbart. Die Patienten wurden vor der Aufnahme aufgeklärt und haben ihre Einwilligung erteilt. Eine weitere Vorbereitung des Patienten und eine erneute Bestätigung der Aufklärung vor der Produktinfusion gilt jedoch als gute Praxis. Der Patient muss einen geeigneten intravenösen Zugang (einen zentralen Zugang oder eine periphere Kanüle) haben, eine schriftliche und mündliche Aufklärung erhalten haben, seine Einwilligung muss bestätigt sein, das Verfahren muss erläutert und alle Fragen müssen beantwortet worden sein.

Die Produktinfusion unterscheidet sich in einigen Punkten von der Stammzellinfusion; diese sollten in der lokalen Standardarbeitsanweisung beschrieben sein. Die Zentren verfügen über eine Auftauvorrichtung und ein vereinbartes Verfahren dafür, wo das Auftauen stattfindet und welches Personal dafür verantwortlich und zuständig ist. Das Auftauen des Produkts erfolgt in einem pharmaziekonformen Reinraum, in einer Zelltherapieabteilung oder am Bett des Patienten, doppelt verpackt in einem wasserdichten Plastikbeutel und unter Verwendung von Auftauvorrichtungen gemäß den Anweisungen des Herstellers und den örtlichen Vorschriften (automatische Auftauvorrichtung, 37 ± 2 °C Wasserbad oder Trockentemperiergerät) (Hayden et al. 2022). Die derzeit zugelassenen Produkte sind in Beuteln verpackt. Klinische Studien weichen jedoch möglicherweise davon ab und verwenden Durchstechflaschen und Spritzen. Der Prüfplan der Studie muss befolgt werden, um sicherzustellen, dass das Auftauen und die Infusion die Anforderungen der Studie erfüllen.

Produktinfusion

Beschreibung des Produktinfusionsprozesses, siehe Tabelle 7.3.

7.11 Mögliche Komplikationen und Bedeutung für Pflegefachpersonen und die Patientenversorgung

Nach der CAR-T-Infusion besteht für die Patienten ein Risiko für Komplikationen; diese können kurzfristig (bis zu 30 Tage) oder langfristig (nach 30 Tagen) auftreten. Die Pflegefachperson muss kompetent sein und wissen, wann diese auftreten können, welche Überwachung erforderlich ist, welche Maßnahmen angemessen sind und

Tabelle 7.3 Ablauf der Produktinfusion

Bestätigung der Infusionszeit, idealerweise tagsüber.
Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika (Vermeidung von Kortikosteroiden).
Bringen Sie ein geeignetes Verabreichungsset an der zentralen Infusionsleitung oder Kanüle an (Standard-Bluttransfusionsbestecke von 170–200 Mikron sind ausreichend). Es sollte kein Leukozytendepletionsfilter vorhanden sein und Flüssigkeitsinfusionsbestecke sind nicht geeignet.
Überprüfen Sie, ob die Patientenkennungen mit der Verschreibung und der Produktdokumentation übereinstimmen.
Nehmen Sie das Produkt heraus und überprüfen Sie, ob es mit dem Patienten, der Verschreibung und der Dokumentation übereinstimmt.
Das Produkt sollte vor dem Auftauen auf Unversehrtheit des Beutels überprüft und in einen sterilen Außenbeutel gelegt werden.
Wenn das Auftauen in einem Wasserbad erfolgt, müssen die aus dem Wasser ragenden Spike-Ports vorsichtig massiert werden, um sicherzustellen, dass sie synchron mit dem Rest des Produkts auftauen. Darüber hinaus erfordern die viel kleineren Mengen an CAR-T-Zellprodukten nur sehr kurze Auftauzeiten. (Yakoub-Agha et al. 2018).
Sobald das Produkt aufgetaut ist, sollte der Beutel unter Anwendung der aseptischen, berührungsfreien Technik (aseptic non-touch technique, ANTT) vorsichtig an das Verabreichungsset angeschlossen werden.
Der Patient sollte vor, während und nach der Infusion beobachtet werden, wobei auf die Erkennung von Reaktionen zu achten ist. Alle Beobachtungen werden schriftlich festgehalten. Auch die Zeiten werden schriftlich festgehalten. Dazu gehören die Entnahmezeit des Produkts aus dem Versandbehälter, Beginn und Ende des Auftauens sowie Beginn und Ende der Infusion.
Nach der Infusion sollten die Durchstechflasche/der Beutel und das Verabreichungsset als GVO-Biogefährdung (Biohazard) gemäß den Richtlinien der Einrichtung und den länderspezifischen Vorschriften entsorgt werden (Hayden et al. 2022).
Bestätigung der Infusionszeit, idealerweise tagsüber.

wie die Eskalation abläuft. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Aufklärung und Versorgung der Patienten.

Kurzfristige Wirkungen

In der Phase unmittelbar nach der Infusion können klar dokumentierte Toxizitäten auftreten, die Pflegefachpersonen kennen müssen. Dazu gehören Tumorlysesyndrom, Infektion, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) und hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)/Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS). Es wird empfohlen, die Patienten in der ersten Zeit nach der Infusion in ein Krankenhaus aufzuneh-

men, es sei denn, die ambulante Versorgung ist auf hohem Niveau und schnelle Wiederaufnahmepfade sind bereits gut etabliert, wie in Zentren, die bereits ambulante hämatopoetische Zelltransplantation anbieten (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.11.1 Tumorlysesyndrom (TLS)

In den CAR-T-Zulassungsstudien wurden einige Fälle von TLS berichtet (Maude et al. 2018; Neelapu et al. 2017; Schuster et al. 2019). Bei Patienten mit erheblicher Krankheitslast, insbesondere bei ALL mit ausgedehnter Knochenmarkinfiltration oder Non-Hodgkin-Lymphom mit voluminöser Adenopathie, beginnen viele Gruppen mit Allopurinol zur TLS-Prophylaxe vor einer Chemotherapie oder Zellinfusion (Brudno und Kochenderfer 2016). Der Patient sollte nach der CAR-T-Infusion unter Anwendung von Standardprotokollen sorgfältig auf TLS überwacht werden.

7.11.2 Infektionsrisiko, Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie

Die meisten Patienten, bei denen eine CD19-CAR-T-Zell-Immuntherapie vorgesehen ist, haben eine schlechte Immunfunktion, sowohl aufgrund der Auswirkungen ihrer bösartigen Krankheit als auch aufgrund früherer zytotoxischer Behandlungen. (Hill et al. 2017).

Die Patienten erhalten eine lymphozytendpletierende Chemotherapie und entwickeln daher Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. In dieser Phase sollten ihre Risikofaktoren bewertet und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Während der Neutropenie besteht für den Patienten das größte Risiko für bakterielle Infektionen oder virale Infektionen der Atemwege. Invasive Pilzinfektionen sind selten; ein erhöhtes Risiko besteht jedoch für B-ALL mit vorheriger allo-HZT, vorherige Pilzinfektion und vorherige langfristige/hochdosierte Steroidexposition (Gudiol et al. 2021). Die medikamentöse Prophylaxe wird bei der Aufnahme gemäß den lokalen Richtlinien des Zelltherapiezentrum eingeleitet und sollte antivirale Mittel (Aciclovir) und Anti-Pneumocystis-Mittel (Co-Trimoxazol oder Pentamidin) umfassen. Systemische antimykotische Prophylaxe, wenn der Patient Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pilzinfektion aufweist. Empfehlungen für Prophylaxe und

Zeitplanung sind in den Best-Practice-Leitlinien der EBMT genauer beschrieben (Hayden et al. 2022).

Die Pflegefachperson muss umgehend auf Fieber oder andere Anzeichen einer Infektion reagieren und sicherstellen, dass geeignete intravenöse Antibiotika verabreicht werden. Dies ist angesichts der Überschneidung einiger zelltherapiebedingter Toxizitäten besonders wichtig.

7.11.3 Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Die Pflegefachperson spielt eine wichtige Rolle beim Verständnis, der Erkennung und dem Umgang mit CRS. CRS ist das häufigste akute unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie. Es handelt sich um eine systemische Entzündungsreaktion, die durch die Freisetzung von Zytokinen als Folge der Aktivierung durch CAR-T-Zellen nach Tumorerkennung in vivo ausgelöst wird (Lee et al. 2018). Die am CRS beteiligten Zytokine können direkt von den infundierten CAR-T-Zellen oder von anderen Immunzellen wie Makrophagen produziert werden, die als Reaktion auf die von den infundierten CAR-T-Zellen produzierten Zytokine wiederum Zytokine produzieren könnten (Brudno und Kochenderfer 2016). Viele verschiedene Zytokine können bei CRS freigesetzt werden. Hervorzuheben ist etwa Interleukin 6, das nachweislich mit schwerem CRS korreliert. Auch andere Zytokine und Chemokine wie IL-8, IL-10, IL-15, IFN-g und MCP-1 sind nachweislich mit schwerem CRS assoziiert (Neelapu 2019). Darüber hinaus kann CRS zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und zu Hyperferritinämie führen, die nützliche Labormarker sind. CRS kann zu einem lebensbedrohlichen vasodilatatorischen Schock, Kapillarleckagen, Hypoxie und Dysfunktion der Endorgane führen (Frey und Porter 2019).

Die Fälle von CRS variieren je nach Produkt, den Krankheitsmerkmalen und dem verwendeten Klassifikationssystem, die berichtete Inzidenz reichte von 30 bis 100 % und bei CRS Grad 3 oder 4 von 10 bis 30 % (Frey und Porter 2019). Diese Unterschiede werden aufgrund weiterer klinischer Studien und potenzieller zukünftiger lizenzierter Produkte fortbestehen.

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme, die zur Erkennung und Einstufung von CRS verwendet werden. Das ASTCT Consensus Grading

(2018) hat andere Klassifikationssysteme modifiziert und wird in vielen Zelltherapiezentren verwendet. Allerdings können z. B. in klinischen Studien auch andere Klassifikationssysteme verwendet werden. Die ASTCT-Leitlinien für die Diagnose von CRS gelten für Erwachsene und Kinder gleichermaßen; eine hohe Wachsamkeit bezüglich einer solchen Diagnose könnte jedoch besonders bei Kindern, Heranwachsenden und jungen Erwachsenen wichtig sein (Ragoonanan et al. 2021).

Die Allgemeinen Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE). Pflegefachpersonen, die Zelltherapie-Patienten betreuen, müssen wissen, wie das Klassifikationssystem zu verwenden ist und welche Interventionen und Eskalationen erforderlich sind.

CRS ist gekennzeichnet durch Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, hämodynamische Instabilität und Hypoxämie. Der Schweregrad wird nach den ASTCT-Konsensuskriterien (unten) eingestuft und die Differenzialdiagnose umfasst neutropenische Sepsis. Empirische i.v. Breitband-Antibiotika sollten eingeleitet werden (Hayden et al. 2022). Lokale Standardarbeitsanweisungen beschreiben den Umgang, die Intervention und die angemessene Eskalation. Die häufigsten Symptome von CRS treten nicht nur bei CRS auf. Ärzte müssen vorsichtig sein und andere Ursachen für Fieber, Hypotonie, hämodynamische Instabilität und/oder Atemnot ausschließen, wie z. B. eine Sepsis (Lee et al. 2018).

CRS kann entweder selbstlimitierend sein (und nur eine unterstützende Behandlung mit fiebersenkenden Mitteln und intravenöser Flüssigkeit erfordern) oder eine Intervention mit einer gegen Zytokine gerichteten Therapie wie Kortikosteroiden oder Tocilizumab erfordern (Frey und Porter 2019).

Tocilizumab ist für die Erstlinienbehandlung zugelassen und ist ein monoklonaler Antikörper gegen den IL6-Rezeptor. Es hat sich gezeigt, dass es bei den meisten Patienten wirksam ist. Bei denjenigen, die auf die erste Dosis nicht ansprechen, verbessert sich der klinische Zustand oft durch eine zweite Verabreichung und/oder die Zugabe von Kortikosteroiden. Tocilizumab ist nicht nur ein wirksames Mittel zur Behandlung von CRS, sondern auch deshalb attraktiv, weil die Blockierung des IL-6-Rezeptors ein Toxizitätsmanagement ermöglichen kann, ohne die Antitumorwirkung der CAR-Ts zu beeinträchtigen (Frey und Porter 2019).

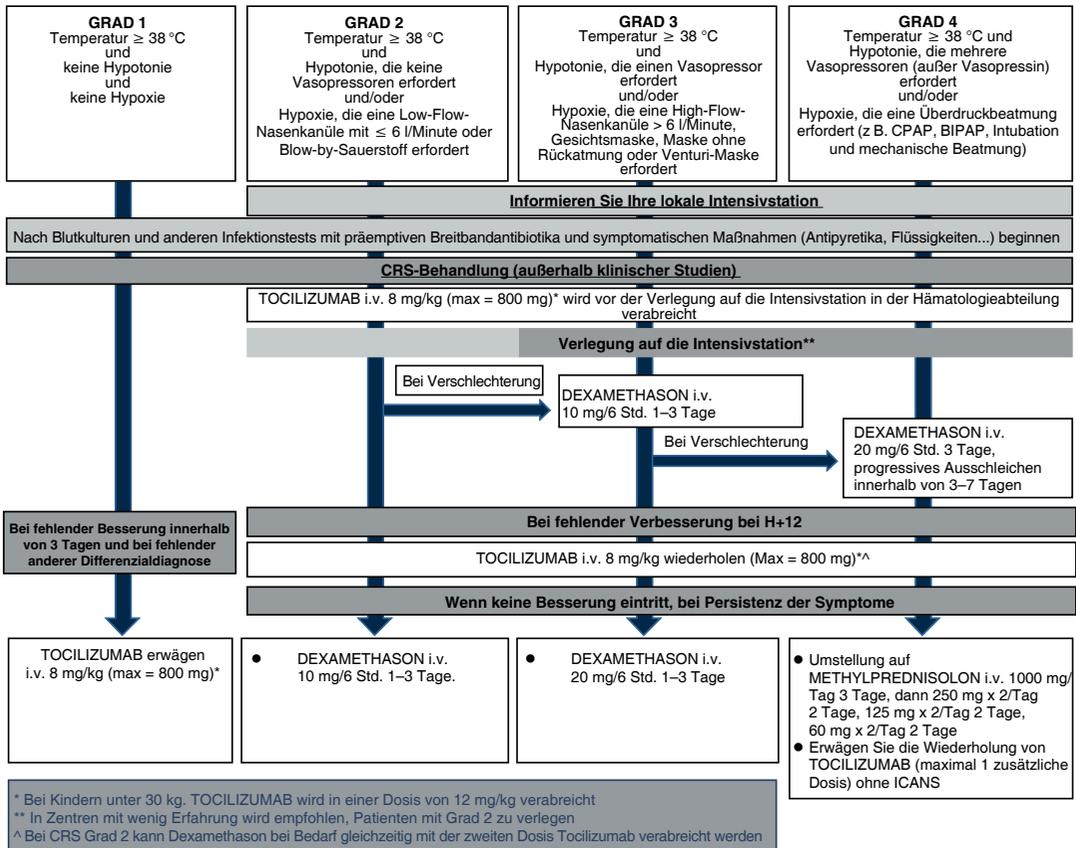


Abb. 7.2 Algorithmus, der das Grading und die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) abbildet (nach Hayden et al. 2022)

Für Patienten mit einem Risiko für CRS sollten Zelltherapiezentren Tocilizumab-Dosen bereithalten. Kortikosteroide werden als Zweitlinientherapie eingesetzt. In frühen CAR-T-Studien wurde über eine reduzierte Expansion und mangelnde Persistenz der CAR-T-Zellen bei Patienten, die Kortikosteroide erhielten, berichtet (Davila et al. 2014). In nachfolgenden Studien wurde die frühzeitige Anwendung von Steroiden jedoch nicht mit nachteiligen Auswirkungen auf die klinischen Remissionsraten oder die Persistenz der CAR-T-Zellen in Verbindung gebracht (Topp et al. 2019; Liu et al. 2020). Abbildung 7.2 ist ein Algorithmus, der die Klassifikation und Behandlung des Zytokin-freisetzungssyndroms (CRS) beschreibt (EBMT/EHA/JACIE Best Practice Guidelines; Hayden et al. 2022)

Grad 1 Der Patient hat eine Temperatur von $> 38^\circ\text{C}$ und keine Hypotonie oder Hypoxie.

Die Pflege besteht aus Blutkulturen und der Kontrolle der Infektion durch Einleitung von Breitbandantibiotika, der regelmäßigen Auf-

zeichnung der Vitalzeichen, der CRS-Klassifikation und der Überwachung der Flüssigkeitsbilanz. Großes Blutbild, Harnstoff und Elektrolyte, Leberfunktion, C-reaktives Protein, Ferritin und Gerinnung werden überwacht.

Grad 2 Der Patient hat eine Temperatur von $> 38^\circ\text{C}$ und Hypotonie (die keine Vasopressoren erfordert) und/oder Hypoxie, die eine Low-Flow-Nasenkanüle bei < 6 l/min oder Blow-by-Sauerstoff erfordert.

Die Pflege entspricht jener von Grad 1, mit begründeter häufigerer Überwachung von Vitalzeichen und Flüssigkeitsbilanz. Bei Hypotonie kann eine vorsichtige Flüssigkeitssubstitution erfolgen, die angesichts des Risikos einer Gefäßerweiterung, eines Kapillarlecks und eines daraus resultierenden Ödems bei Patienten mit fortschreitendem CRS aufmerksam überwacht werden sollte (Schuster et al. 2019). Bei Kindern sollten bei Hypotonie das Alter und die individuellen Ausgangswerte des Patienten berücksichtigt werden. Die Indikationen für Tocilizumab

sind bei Grad 2 gegeben. Der Patient kann in der CAR-T-Abteilung behandelt werden; es sollten jedoch Gespräche mit Kollegen aus der Intensivmedizin und eine sorgfältige Überwachung zur Beurteilung einer Verschlechterung stattfinden. Wenn zwei Dosen Tocilizumab (8 mg/kg) das CRS nicht unter Kontrolle bringen, sollte Dexamethason verabreicht werden (Hayden et al. 2022).

Grad 3 Der Patient hat eine Temperatur von $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine Hypotonie, die Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie, die eine High-Flow-Nasenkanüle mit $> 6\text{ l/min}$, eine Gesichtsmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske erfordert. Der Patient sollte auf einer Intensivstation behandelt werden, wo Unterstützung bei der Verabreichung von Vasopressoren und/oder High-flow-Sauerstoff vorhanden ist.

Grad 4 Der Patient hat eine Temperatur von $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder eine Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung (z. B. CPAP, BiPAP-Intubation und mechanische Beatmung) erfordert. Der Patient wird für weitere Maßnahmen auf die Intensivstation verlegt, da das Kapillarleck zu einem Lungenödem und einer Beeinträchtigung der Atmung sowie der Sauerstoffaufnahme führt. Diese Patienten sprechen tendenziell auf eine Überdruckbeatmung an, die auf verschiedene Weisen erreicht werden kann, bis hin zu Intubation und mechanischer Beatmung (Lee et al. 2018).

Wenn CRS nicht auf Tocilizumab/Kortikosteroide anspricht, umfassen alternative therapeutische Optionen Siltuximab und Anakinra, es stehen jedoch nur begrenzte klinische Daten zur Verfügung (Maus et al. 2020). Kortikosteroide sollten schnell ausgeschlichen werden, sobald das CRS unter Kontrolle ist (Hayden et al. 2022).

Der ASTCT-Konsensus besagt, dass das Abklingen eines CRS weniger eindeutig ist als der Beginn. Das liegt daran, dass sich die Körpertemperatur oft innerhalb weniger Stunden nach der Verabreichung von Tocilizumab normalisiert, während das Abklingen der anderen Symptome von CRS länger braucht. Sobald solche Therapien eingesetzt werden, gilt der Patient auch ohne Fieber als an CRS erkrankt, bis alle Anzeichen und Symptome, die zur Diagnose von CRS führen, abgeklungen sind (Lee et al. 2018). Bei den meisten Patienten ist das CRS innerhalb von 14 Tagen abgeklungen.

7.11.4 Hämophagozytische Lymphohistiozytose oder Makrophagenaktivierungssyndrom (HLH/MAS)

HLH/MAS ist ein lebensbedrohliches hyperinflammatorisches Syndrom, das bei Patienten mit schweren Infektionen, bösartigen Krankheiten oder Autoimmunkrankheiten auftreten kann. Es ist auch eine seltene Komplikation der hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) mit hoher Sterblichkeit und wurde außerdem bei der CAR-T-Therapie beobachtet (Sandler et al. 2020).

Patienten können Symptome haben, die sich überschneiden, es gibt also eine Differentialdiagnose. HLH/MAS ist ein Syndrom, das sich mit CRS überschneiden kann. HLH ist auch ein entzündliches Syndrom, das durch pathologische T-Zell- und Makrophagenaktivierung entsteht. Daher überschneidet sich das Bild des CAR-T-Zell-CRS mit dem allgemein bekannten klinischen Szenario der HLH, einschließlich erhöhter Ferritinwerte (Ferritin-Spitzenwerte von $> 10.000\text{ ng/ml}$), Koagulopathie, Leberdysfunktion und Beteiligung anderer Endorgane (Shalabi et al. 2021). Es kann gleichzeitig mit CRS auftreten oder nach dem Abklingen von CRS. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Dazu gehören ein großes Blutbild, Leberfunktion, Ferritin, CRP und Blutgerinnung. HLH/MAS kann bei schwerem CRS auftreten, und sobald eine Organunterstützung erforderlich ist, wird der Patient wahrscheinlich auf der Intensivstation behandelt.

Eine Umfrage in EBMT-Zentren ergab, dass es keine Standardprotokolle gibt (Sandler et al. 2020). Neelapu et al. (2019) gaben ebenfalls an, dass es derzeit keine formalen Leitlinien für die Behandlung von CAR-T-assoziiertem HLH/MAS gibt. In der gesamten Literatur werden allgemein Anakinra (ein rekombinanter humanisierter IL-1-Rezeptor-Antagonist) und Kortikosteroide empfohlen. Die Best-Practice-Leitlinien der EBMT enthalten eine Tabelle mit Expertenmeinungen auf der Grundlage einer Literaturübersicht, in der Timing und Dosierung angegeben sind. Die Rolle der Pflegefachperson ist von grundlegender Bedeutung und besteht in einer aufmerksamen Überwachung und der sofortigen Eskalation an das Ärzteteam.

7.11.5 Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS):

Neurologische Toxizität ist die zweithäufigste Toxizität nach einer CAR-T-Behandlung (Nee-lapu et al. 2017). Die Inzidenz variiert je nach klinischer Studienberichterstattung und reicht von 20 bis 60 % der CD19-CAR-T-Patienten (Grad ≥ 3 , 12–30 %). Der Krankheitsbeginn ist typischerweise 3 bis 5 Tage nach der CAR-T, kann aber gleichzeitig mit/kurz nach CRS auftreten, und 10 % der Patienten entwickeln mehr als 3 Wochen nach der Infusion ein „verzögertes ICANS“ (Hayden et al. 2022). Bei Patienten mit frühem und schwerem CRS besteht ein Risiko für ICANS. Es zeigt sich, dass die Schwere und der frühe Beginn des CRS, gemessen am Ausmaß des Fiebers innerhalb von 36 Stunden nach der Infusion, der hämodynamischen Instabilität, der Tachypnoe und der Hypoalbuminämie, die den Verlust der vaskulären Integrität und die Kapillarleckage widerspiegelt, das Risiko erhöhen (Yakoub-Agha et al. 2018). Daher sind Monitoring und eine sorgfältige Überwachung der Patienten in der pflegerischen Betreuung unerlässlich.

Anfänglich wurde die neurologische Toxizität als CAR-T-Zell-assoziiertes Enzephalopathie-Syndrom (CRES) bezeichnet; im ASTCT Consensus Grading 2018 wurde das Syndrom jedoch zu „Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome“ (Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom) (ICANS) umbenannt. Dadurch wurden auch andere Symptome sowie andere zelluläre Immuntherapien und Therapeutika, wie z. B. bispezifische Antikörper, die ähnliche neurologische Nebenwirkungen haben können, mit einbezogen (Lee et al. 2018).

ICANS ist weniger gut erforscht, und die Pathophysiologie ist wahrscheinlich auf eine Kombination aus entzündlichen Zytokinen, die die Durchlässigkeit der Gefäße erhöhen, und einer Endothelaktivierung, die zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke führt, zurückzuführen (Hayden et al. 2022).

ICANS kann schleichend einsetzen. Die Verwendung des ASTCT Immune Effector Cell Encephalopathy (ICE) Scores ist für Pflegefachpersonen ein wichtiges Instrument zur effektiven Klassifizierung von ICANS. Ähnlich wie die CRS-Klassifizierung erfolgt eine Einteilung in die Grade 1–4. Diese Einteilung beruht auf neun Fragen und dem Schreiben eines Standardsatzes,

wobei für jede vom Patienten richtig beantwortete Frage 1 Punkt vergeben wird. Der Patient wird in der Regel zweimal täglich oder auch häufiger befragt, wenn sich sein Zustand verschlechtert. Ein Beispiel für eine Beurteilung finden Sie nachstehend (Tabelle 7.4):

Der Grad wird auf der Grundlage des Scores des Patienten errechnet. Die ersten Anzeichen könnten zum Beispiel Schwierigkeiten bei der Wortfindung sein und Veränderungen bei der Handschrift. Die Pflegefachperson spielt eine grundlegende Rolle bei der Sicherstellung einer klaren Dokumentation und effektiven Kommunikation bei der Übergabe an die nächste Schicht und mit dem Ärzteteam.

Grad 1: Der ICE-Score ist 7–9, d. h., der Patient hat 1–3 Fragen falsch beantwortet. Der Patient benötigt eine engmaschige Überwachung und Untersuchungen wie MRT, EEG und LP, wie klinisch indiziert.

Grad 2: Der ICE-Score beträgt 3–6. Die Untersuchungen sind die gleichen wie bei Grad 1. Die Medikamente sollten überprüft werden, falls Schluckbeschwerden oder eine verstärkte Verwirrtheit auftreten. Eine Kortikosteroidtherapie mit raschem Ausschleichen ist angezeigt bei ICANS vom Grad ≥ 2 (Hayden et al. 2022). Es muss ein Gespräch mit einem Neurologen und auch mit der Intensivstation stattfinden.

Grad 3: Der ICE-Score beträgt 0–2. Der Patient sollte aufgrund des veränderten Bewusstseinszustandes und möglicher Krampfanfälle auf der Intensivstation behandelt werden. Patienten mit ICANS Grad 3 weisen eine schwere globale Aphasie auf und können nicht sprechen oder Anweisungen befolgen, auch wenn sie hellwach sind; sie können eventuell keine der ICE-Fragen beantworten (Lee et al. 2018). Die Bildgebung kann ein lokales/fokales Ödem zeigen. Steroide sind bei Grad 2 indiziert. Wenn Anfälle klinisch oder im EEG nachgewiesen werden, sollte der Patient mit Levetiracetam, im Status epilepticus mit Benzodiazepinen behandelt werden (Hayden et al. 2022).

Grad 4: Der ICE-Score beträgt 0 bei der ICE-Beurteilung, da der Patient nicht ansprechbar ist und die ICE-Beurteilung nicht durchgeführt werden kann. Diese Bewusstseinsstörung sollte keine anderen Ursachen haben, zum Beispiel keine sedierenden Medikamente (Lee et al. 2018). Krampfanfälle werden beschrieben als lebensbedrohliche, lang anhaltende Anfälle (> 5 Minuten) oder sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr

Tabelle 7.4 ICANS-Beurteilungstabelle

ICE	Frage
1	Jahr
2	Monat
3	Stadt
4	Krankenhaus
5	Anweisungen befolgen, z. B. „Schließen Sie die Augen“
6–8	3 Gegenstände nennen (je ein Punkt)
9	Einen Standardsatz schreiben (der Patient kann sich einen aussuchen, muss dann aber bei diesem Satz bleiben)
10	In Zehnerschritten von 100 rückwärts zählen
Grad	Score
0	10
1	7–9
2	3–6
3	0–2 (siehe auch weitere Anzeichen unten)
4	Patient kritisch/Bewusstseinstörung
Grad 1	
ICE-Score 7–9	
Bewusstseinsniveau – AVPU A	
Grad 2	
ICE-Score 3–6	
Bewusstseinsniveau – AVPU V	
Grad 3	
ICE-Score 0–2	
Bewusstseinsniveau – AVPU P	
Krampfanfall – jeder klinische fokale oder generalisierte Krampfanfall, der schnell abklingt, oder nicht-convulsive Krampfanfälle auf dem EEG, die sich durch Intervention lösen	
Erhöhter ICP/zerebrales Ödem – fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung	
Grad 4	
ICE-Score 0 (unfähig)	

zum Ausgangszustand. Es kann sich um eine tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese handeln. Es besteht auch die Möglichkeit eines erhöhten intrakraniellen Drucks/diffusen Hirnödems in der Neurobildgebung, einer Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung, einer Lähmung des Hirnnervs VI, eines Papillenödems oder einer Cushing-Trias (Lee et al. 2018). Der Patient sollte auf der Intensivstation behandelt werden und benötigt möglicherweise eine mechanische Beatmung für das Atemwegsmanagement und die Krampfanfälle.

Während Tocilizumab bei CRS wirksam ist, ist es bei ICANS nur begrenzt wirksam, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann (Schubert et al. 2020). Es sollte nur verabreicht werden, wenn der Patient gleichzeitig an CRS

leidet. Kortikosteroide sind die empfohlene Hauptbehandlung mit Wirkstoffen wie Siltuximab und Anakinra, aber die klinischen Daten zu ihrem Nutzen bei ICANS sind begrenzt (Hayden et al. 2022).

ICANS ist eine komplexe und herausfordernde Toxizität und der Zustand der Patienten kann sich schnell verschlechtern. Die meisten Patienten sprechen jedoch auf die Behandlung an und die Toxizität wird als reversibel angesehen. Aufgrund der Möglichkeit eines späten ICANS sollten die Patienten angewiesen werden, bis zu 8 Wochen nach der Produktinfusion kein Fahrzeug zu führen. Dies wird bei allen derzeit zugelassenen Produkten empfohlen.

Die Best-Practice-Leitlinien der EBMT (Hayden et al. 2022) in Abb. 7.3 beschreiben die Behandlung des Patienten mit ICANS.

Die Anwendung des ICE-Scores bei Kindern ist möglicherweise auf Kinder im Alter von ≥ 12 Jahren mit ausreichender kognitiver Leistungsfähigkeit beschränkt. Bei Kindern im Alter von < 12 Jahren wird das „Cornell Assessment of Pediatric Delirium“ (Cornell-Beurteilung des pädiatrischen Deliris) (CAPD) zur Unterstützung der Gesamtklassifikation von ICANS empfohlen (Lee et al. 2018) (siehe Abb. 7.4).

7.12 Entlassung

Die Entlassung des Patienten kann veranlasst werden, wenn keine medizinischen Einwände bestehen und jegliche Toxizitäten abgeklungen sind. Der Patient und seine Familie sollten angemessen vorbereitet und mit Informationen versorgt werden, die sie mit nach Hause nehmen können.

- Bei der Entlassung sollten sie angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in einem Umkreis von 1 Stunde Entfernung vom behandelnden Krankenhaus aufzuhalten, wobei in dieser Zeit immer eine Betreuungsperson anwesend sein sollte (Yakoub-Agha et al. 2018).
- Für Medikamente, die sie mit nach Hause nehmen, sollten sie schriftliche und mündliche Anweisungen erhalten, um welche Medikamente es sich handelt, wofür sie sind sowie wann und wie sie eingenommen werden müssen.
- Sie müssen darauf hingewiesen werden, dass Sie nach der Infusion des Zellprodukts 8 Wochen lang kein Fahrzeug führen dürfen.

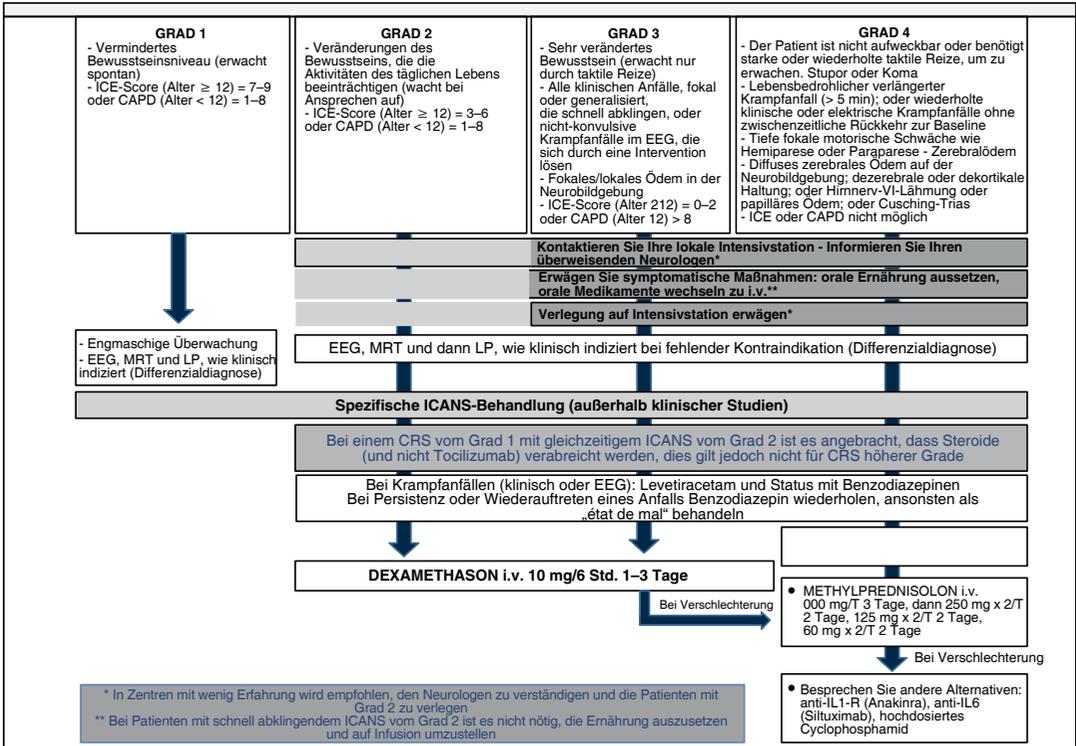


Abb. 7.3 Die Best-Practice-Leitlinien der EBMT (nach Hayden et al. 2022)

	immer	oft	manchmal	selten	nie
Augenkontakt mit der Betreuungsperson	0	1	2	3	4
Zielgerichtete Handlungen	0	1	2	3	4
Ist sich der Umgebung bewusst	0	1	2	3	4
Unruhig	4	3	2	1	0
Untröstlich	4	3	2	1	0
Nicht aktiv genug	4	3	2	1	0
Langsame Reaktion auf Interaktionen	4	3	2	1	0
Kommuniziert Bedürfnisse und Wünsche	4	3	2	1	0

Abb. 7.4 Cornell-Beurteilung des pädiatrischen Delirs (CAPD) zur Beurteilung der Enzephalopathie bei Kindern < 12 Jahre. Nach Lee et al. (2018)

- Sie sollten entweder in einer ambulanten Pflegeeinrichtung oder in einer Tagesklinik auf Blutwerte und mögliche Toxizitäten, wie z. B. ICANS, untersucht werden. Dies sollte innerhalb weniger Tage nach der Entlassung erfolgen. Zusätzlich sollte ein ambulanter Kliniktermin vereinbart werden. Die Zentren sollten zur Unterstützung dieser Abläufe über eine lokale Richtlinie zur Nachsorge verfügen.
- Sie sollten die Kontaktnummern des klinischen Teams (z. B. Pflegefachperson) und einer Anlaufstelle außerhalb der Ambulanzzeiten haben.
- Die Patienten müssen angewiesen werden, ihre Patientenkarte stets bei sich zu tragen und

bei jedem Kontakt mit einer medizinischen Fachkraft vorzulegen, insbesondere wenn sie in ein anderes Krankenhaus eingewiesen werden (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.13 Nachsorgeprozess

Die Nachsorge bei CAR-T-Empfängern besteht aus drei Phasen

Kurzfristig	Aufnahme bis T+28
Mittelfristig	T+28 bis T+100
Langfristig	Ab T+100

Die Betreuung von der Aufnahme bis T+28 wird in den vorherigen Abschnitten beschrieben.

7.13.1 Mittelfristige Nachsorge

Die Informationen, die dem Patienten und seinen Betreuern bei der Entlassung mitgegeben werden, sollten Hinweise zu Komplikationen, dazu, welche Symptome wem zu melden sind, sowie Hinweise zu verzögertem TLS/CRS und ICANS enthalten. Diese sind zwar selten, können aber in diesem Stadium auftreten und sollten gemäß den Standardprotokollen der Abteilung behandelt werden.

Die Untersuchungen können je nach Krankheit, Produkt und Abteilung variieren, die Tabelle zur Patientenüberwachung während der mittelfristigen Nachsorge (Hayden et al. 2022) bietet jedoch einen standardisierten Ansatz im Einklang mit den EBMT/EHA-Empfehlungen.

7.13.2 Infektiöse Komplikationen

Eine vorherige Behandlung mit HZT, Überbrückungs- und CRS/ICANS-Therapie tragen zu den Infektionsrisiken bei. Eine anhaltende Neutropenie über T+30 hinaus betrifft etwa ein Drittel der Patienten, während es bis zu 2 Jahre dauern kann, bis die Lymphopenie abklingt (Burstein et al. 2018) und selbst dann nur bei 86 % der Patienten.

Bei den meisten Infektionen in den ersten 30 Tagen handelt es sich um bakterielle Infektionen und Atemwegsviren, während nach T+30 virale Infektionen überwiegen (Strati et al. 2021).

Eine antivirale Prophylaxe und eine Anti-Pneumozystis-Prophylaxe werden routinemäßig empfohlen, während eine antibakterielle Prophylaxe nur in Fällen einer anhaltenden Neutropenie in Betracht gezogen wird.

Anhaltende Zytopenien: Patienten, die eine Zelltherapie erhalten, können Probleme mit anhaltenden Zytopenien haben. Die hämatologische Genesung nach einer Lymphozyten-depletion und CAR-T-Zellinfusion variiert bei den CAR-T-Zellprodukten; die hämatologische Genesung für auf CD19 ausgerichtete CAR-T-Zelltherapien kann jedoch länger dauern (Maus et al. 2020). Frühe Zytopenien können auf die LD-Chemotherapie zurückgeführt werden. Die Pathophysiologie ist jedoch nach wie vor nicht ausreichend erforscht, und produktimmanente

und/oder krankheitsspezifische Faktoren könnten eine Rolle spielen. Eine Knochenmarksbiopsie kann nach Tag 28 nützlich sein, um ein Krankheitsrezidiv, Hämophagozytose und, selten, Myelodysplasie auszuschließen (Hayden et al. 2022).

Zytopenien, die länger als 30 Tage andauerten, wurden bei Patienten berichtet, die Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel erhielten (Neelapu et al. 2017; Schuster et al. 2019). Dies sind sowohl für den Patienten als auch für die Klinik-Teams eine ständige potenzielle Herausforderungen. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe gegen bakterielle und/oder Pilzinfektionen sollten bei Patienten mit anhaltender Neutropenie vom Grad 4 in Betracht gezogen werden. Wenn die Konditionierungstherapie Fludarabin enthielt, wird darüber hinaus eine Prophylaxe gegen Herpes zoster und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie für mindestens 1 Jahr empfohlen (Neelapu 2019). Zentren für Zelltherapie verfügen über lokale Richtlinien für prophylaktische Medikamente nach einer CAR-T-Behandlung.

Der Patient wird weiterhin in der ambulanten Umgebung unterstützt, was regelmäßige Blutuntersuchungen und eine Untersuchung auf Toxizitäten erfordert. GCSF kann bei länger anhaltenden Zytopenien verwendet werden, GCSF kann bei schwerer Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) ab Tag +14 angewendet werden, nachdem CRS/ICANS abgeklungen ist (Hayden et al. 2022). Zur Unterstützung bei Anämie und/oder Thrombozytopenie sollten die lokalen Richtlinien befolgt werden. Diese Zytopenien klingen in der Regel bei den meisten Patienten wieder ab, und sie scheinen die Patienten nicht einem größeren Risiko für Spätfolgen auszusetzen (Locke et al. 2019).

Der Patient sollte regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und Informationen zu Risikofaktoren für Zytopenien wie z. B. infektiöse Komplikationen erhalten. Es kann sein, dass die Betreuung vom überweisenden Zentrum und dem Zelltherapiezentrum gemeinsam übernommen wird, daher ist eine klare Kommunikation zwischen beiden und dem Patienten erforderlich.

7.13.3 B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie

Die B-Zell-Aplasie dauert bei etwa einem Viertel der Responder nach 12 Monaten noch an (Frigault et al. 2019) und eine Hypogammaglobuli-

nämie kann zu schweren oder rezidivierenden/chronischen Infektionen führen, die eine Substitutionstherapie erfordern. Sowohl B-Zell-Aplasie als auch Hypogammaglobulinämie können bei Patienten nach einer Zelltherapie auftreten und sind bei der auf CD19 ausgerichteten CAR-T-Therapie gut dokumentiert. Der „On-Target, Off-Tumor“-Effekt, den die auf CD19 ausgerichteten CAR-T-Zellen auf normale B-Zellen, B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie haben, sind erwartbare Toxizitäten nach einer auf CD19 ausgerichteten CAR-T-Zellbehandlung (Schubert et al. 2020). Das bedeutet, dass die CAR-T-Zellen sowohl auf normale B-Zellen als auch auf bösartige Zellen abzielen. Dies tritt bei allen ansprechenden Patienten auf und kann mehrere Jahre anhalten (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.13.4 Impfungen

Die Impfpfehlungen folgen ähnlichen Grundsätzen wie nach einer HSZT, beginnend mit Impfungen gegen Grippe und SARS-CoV-2 ab 3 Monate nach der Infusion, anschließend mit inaktivierten Impfstoffen ab 6 Monaten und mit Lebendimpfstoffen ab 1 Jahr oder später, je nach Status der Wiederherstellung der Immunabwehr und abhängig davon, ob eine Allo-HSZT oder ein Immunglobulinersatz erfolgten. Das Ansprechen auf Impfstoffe ist in dieser Gruppe wahrscheinlich geringer; Konsens ist jedoch, dass Impfungen die Infektionsraten reduzieren und die klinischen Ergebnisse verbessern können (Hayden et al. 2022).

7.14 Psychologische Versorgung

Patientenberichte von 40 Patienten 1–5 Jahre nach der CAR-T-Therapie zeigten bei 19/40 Patienten Depressionen, Angst und kognitive Schwierigkeiten, wobei 7/19 Patienten über Schwierigkeiten in zwei Bereichen und 2/19 Patienten über Schwierigkeiten in allen drei Bereichen berichteten (Ruark et al. 2020). In dieser Studie schien ein höheres Maß an kognitiven Schwierigkeiten nach der CAR-T-Behandlung mit einer schlechteren allgemeinen psychischen und physischen Gesundheit verbunden zu sein. Die Tatsache, dass fast 50 % der Patienten in dieser Kohorte über mindestens 1 klinisch bedeutsames neuropsychiatrisches Ergebnis berichteten, deutet darauf hin, dass eine beträchtliche Anzahl

von Patienten nach einer CAR-T-Behandlung wahrscheinlich in irgendeiner Form von psychologischer Unterstützung oder psychiatrischen Diensten profitieren würde.

Ein multidisziplinärer Teamansatz mit einer umfassenden klinischen und ganzheitlichen Betrachtung dieser Patienten ist unerlässlich. Dazu sollten CAR-T-Ärzte, krankheitsspezifische Ärzte, spezialisierte Pflegefachpersonen, Datenmanager und Mitarbeiter der klinischen Studie sowie psychosoziale Gesundheitsfachkräfte gehören, um die Bandbreite der Bedürfnisse abzudecken, die diese Patienten in der Langzeit-Nachsorgephase möglicherweise haben.

Ergänzend dazu ist die kontinuierliche Zusammenarbeit mit den überweisenden Zentren ebenso wichtig für die Versorgung der Patienten wie zum Zeitpunkt der ersten Überweisung. Die Verteilung von Protokollen und Richtlinien sowie die kontinuierliche Weiterbildung des überweisenden Personals können dabei helfen, die gemeinsame Betreuung fortzuführen, die besonders für Patienten wichtig ist, die aus größerer Entfernung überwiesen werden.

7.15 Nach 30–100 Tagen: Rezidiv/Nichtansprechen/ Krankheitsprogression/ Therapie

Nach Tag 28 sollten die Patienten regelmäßig überprüft werden. Im Gegensatz zu Patienten nach einer autologen und allogenen Transplantation ist über die Langzeitwirkungen der CAR-T-Zelltherapie über 1–2 Jahre hinaus wenig bekannt. Nur eine kleine Patientenkohorte wurde über mehr als 2 Jahre nachbeobachtet. Zu den identifizierten Komplikationen gehören anhaltende Zytopenien, Hypogammaglobulinämie und verzögerte B- und T-Zell-Immunkonstruktion mit nachfolgender atypischer Infektion. Andere längerfristige Toxizitäten können bei längerfristiger Nachbeobachtung von größeren Patientenkohorten auftreten. Der genaue Zeitpunkt der Entlassung basiert auf dem klinischen Zustand des Patienten, der Verfügbarkeit von Betreuern, vorbestehenden Begleiterkrankungen, der Entfernung vom Zuhause zum Krankenhaus und der Eignung für die Entlassung in die ambulante Versorgung.

Routinemäßige Blutuntersuchungen werden in jeder Nachsorgeklinik innerhalb der ersten 100 Tage durchgeführt und sollten großes

Blutbild, Biochemie, Leberprofil, Fibrinogen, CRP und Virus-PCR von CMV und EBV sowie Immunglobulinspiegel umfassen. Es wird empfohlen, neben der Durchflusszytometrie für die CAR-T-Persistenz auch die Erholung des Immunsystems mittels Immunphänotypisierung 3 Monate lang monatlich und anschließend 1 Jahr lang alle 3 Monate zu bewerten (Hayden et al. 2022). Ein Rezidiv der ursprünglichen Krankheit ist das größte Risiko, aber die Patienten können auch neue Probleme entwickeln, wie z. B. eine zweite bösartige Krankheit, neurologische oder hämatologische Krankheiten bzw. Immunstörungen. Ähnlich wie bei Allo-Transplantations-Patienten benötigen CAR-T-Empfänger lebenslang bestrahlte Blutprodukte und ihnen sollte bei der Entlassung eine Patienteninformation und eine Notfallkarte mitgegeben werden. Die Patienten müssen auf die möglichen Symptome einer verzögerten neurologischen Toxizität aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen werden, dass sie bis mindestens 8 Wochen nach der Infusion oder bis zum Abklingen der neurologischen Nebenwirkungen kein Fahrzeug führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen bedienen sollten. Patienten, die einen Krampfanfall erleiden, sollten die Fahrerlaubnisbehörde ihres Landes informieren und auf das Fahren verzichten, bis sie die Erlaubnis dazu erhalten.

Um opportunistischen Infektionen vorzubeugen, wird eine Prophylaxe mit antiviralen, antibiotischen und antimykotischen Medikamenten,

die für den HZT-Patienten üblich sind, für mindestens 12 Monate oder bis die Lymphozytenzahl konstant > 1 und $CD4 > 200$ ist, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, durchgeführt. Intravenöse Immunglobuline werden routinemäßig bei Kindern eingesetzt (bei IgG-Spiegeln von < 400) und bei Erwachsenen mit wiederkehrenden Infektionen mit kapseltragenden Organismen und einer Hypoglobulinämie < 4 g/l in Betracht gezogen (Hayden et al. 2022).

Sobald der Patient klinisch stabil ist und auf die Behandlung angesprochen hat, kann er zur Nachsorge an seine lokalen Teams zurücküberwiesen werden. Die Anforderungen für die Überwachung und Nachsorge müssen dem überweisenden Team mitgeteilt werden. Die Nachsorge findet bei den Patienten zudem alle 6 Monate (in Jahr 1) und dann jährlich im behandelnden Zentrum (persönlich oder per Fernkonsultation) statt, um den Fortschritt zu überwachen und die für die EBMT erforderlichen Daten zu erfassen. Zusätzliche Nachsorgetermine am behandelnden Zentrum können erforderlich sein, wenn Komplikationen auftreten, die sich aus der Behandlung ergeben, ein vermutetes Rezidiv auftritt oder wenn das überweisende Team dies verlangt.

Ein Beispiel für die routinemäßige Überwachung nach T+30 – es ist nicht erschöpfend, und die Zentren haben lokale SOP und Richtlinien, die befolgt werden müssen – findet sich in Tabelle 7.5.

Tabelle 7.5 Routineüberwachung nach Tag 30

Tag	Krankheits-/Komplikationsüberwachung	CAR-T-Überwachung
+30	NHL – PET-Scan (und Knochenmark oder MRD, falls indiziert) ALL – Knochenmark, MRD, Bildgebung wie indiziert Ferritin/CRP/LDH Virologie (Parvovirus, JC/BK, HHV 6/7/8), falls positiv beim Einwilligungstermin	Immunüberwachung HIV-Viruslast CMV/EBV PCR Immunglobuline
+60	ALL – Knochenmark, MRD, Bildgebung wie indiziert Ferritin/CRP/LDH	Immunüberwachung HIV-Viruslast CMV/EBV PCR Immunglobuline
+100	NHL – PET-Scan (und Knochenmark oder MRD, falls indiziert) ALL – Knochenmark, MRD, Bildgebung wie indiziert Vitamin B12, Vitamin D, Folat	Immunüberwachung HIV-Viruslast CMV/EBV PCR Immunglobuline
Spätere Nachsorge	ALL – Knochenmark, MRD, Bildgebung, wie indiziert, alle 3 Monate bis 24 Monate nach der Behandlung NHL – PET-Scan nach 12 Monaten und danach nur bei Bedenken bezüglich Krankheitsprogression	Immunüberwachung HIV-Viruslast CMV/EBV PCR Immunglobuline Jeweils alle 3 Monate bis 24 Monate nach der Behandlung durchgeführt

Je nach klinischer Indikation können weitere spezifische Untersuchungen durchgeführt werden

NHL Non-Hodgkin-Lymphom, *ALL* akute lymphatische Leukämie

Bei Patienten, die ein Rezidiv erleiden, was bei ca. 40–60 % der Fall ist, haben viele eine nicht nachweisbare CD19-Krankheit mit noch vorhandenen CAR-T im peripheren Blut (Perica et al. 2018). Es gibt keinen Behandlungsstandard für die Behandlung eines Rezidivs nach CAR-T. Patienten sollten in klinische Studien aufgenommen werden, wenn es welche gibt. Andere Optionen können Salvage-Chemotherapien oder Checkpoint-Inhibitoren sein. Eine zweite Behandlung mit CAR-T kann in Betracht gezogen werden, wenn nach mehr als 3 Monaten ein Rezidiv auftritt und eine Gewebebiopsie zeigt, dass noch ein lebensfähiges Ziel vorhanden ist.

7.16 Langzeit-Nachsorge (Long-Term Follow-Up, LTFU):

Anders als im HSZT-Setting beginnt der LTFU-Zeitraum schon viel früher, nämlich an T+100. Hypogammaglobulinämie, Infektion und anhaltende Zytopenie kommen häufig vor (Cordeiro et al. 2020). In derselben Arbeit zu späten Ereignissen, in der über Patienten berichtet wurde, die nach der Behandlung mindestens 1 Jahr überlebten, traten nachfolgende Malignome bei 15 % der Patienten auf, darunter 5 % mit MDS.

Das Screening auf Zweitmalignome wird im Rahmen der Standard-Krebsvorsorgeprogramme (Gebärmutterhals-, Brust- und Darmkrebs) empfohlen, mit Überwachung des großen Blutbildes auf späte Zytopenie und einer niedrigen Schwelle für eine Knochenmarksbiopsie zum Ausschluss sekundärer MDS/AML (Hayden et al. 2022).

7.17 JACIE

Seit der Zulassung von CAR-T in Europa und der zunehmenden Bedeutung von Immuneffektorzellen haben sich die Standards dahingehend geändert. Kapitel 1 behandelt JACIE und das Qualitätsmanagement bei HSZT: Bedeutung für die Pflege.

7.18 EBMT/EHA/GoCART-Weiterbildung

Bei Immuneffektorzellen gab es in den letzten Jahren Fortschritte. Die Komplexität und die schnellen Veränderungen im Bereich der Zelltherapien

erfordern eine umfassende Zusammenarbeit, um die Schulung über den gesamten Weg von der Zellgewinnung bis zum Hersteller und zurück zur klinischen Abteilung auf dem neuesten Stand zu halten. Die GoCART -Koalition, eine von der EBMT und EHA gegründete strategische Partnerschaft, bietet eine Plattform, die die erforderliche diversifizierte und themenspezifische Schulung zu CAR-T-Zelltherapien bereitstellen soll (Kröger et al. 2022). Pflegefachpersonen stehen viele Ressourcen zur Verfügung, um mehr über diesen komplexen Bereich zu erfahren. EBMT/EHA und GoCART bieten hervorragende europäische Weiterbildungsmöglichkeiten für CAR-T und andere Immuntherapiebehandlungen.

- www.ebmt.org/education/e-learning
- www.ehacampus.chaweb.org
- <https://thegocartcoalition.com/>

Referenzen

- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35:150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>.
- Boldt C. What is tumour infiltrating lymphocyte therapy – 6 things to know. MD Anderson – Cancerwise. 2021. Available <https://www.mdanderson.org/cancerwise/what-is-tumor-infiltrating-lymphocyte-til-therapy-6-things-to-know.h00-159460056.html>. Accessed 14 January 2022.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management. *Blood.* 2016;127:3321–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>.
- Burstein DS, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8): 1590–5.
- Cancer Research Institute. 2021. <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>. Accessed February 2021.
- Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion.* 2018;58:1414–20.
- Clinical Trials. T Cell receptor Clinical Trials. 2022a. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TCR&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Clinical Trials. Tumour infiltrating lymphocyte clinical trials. 2022b. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TILs&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, Sorror ML, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):26–33.

- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6:224–5.
- Del Fantea C, Seghatchian B, Perotti C. Reflections on methodical approaches to hematopoietic stem cell collection in children. *Transfus Apher Sci.* 2018;57:425–7.
- European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>. Accessed September 2022.
- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):e123–7.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P, Nayak L. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2019;134(11):860–6.
- Guan M, Zhou Y-P, Sun J-L, Chen S-C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:428169. <https://doi.org/10.1155/2015/428169>.
- Gudiol C, Lewis RE, Strati P, Kontoyiannis DP. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? *Lancet Haematol.* 2021;8:e216–28.
- Hay K, Turtle C. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B cell malignancies. *Drugs.* 2017;77(3):237–45. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0690-8>.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua AU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub- Agha I. Management of adults and children receiving CAR T Cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022;33(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.
- HealthTalk.org. What are clinical trials and why do we need them? 2019. Available <https://healthtalk.org/clinical-trials/what-are-clinical-trials-and-why-do-we-need-them>. Accessed 16 January 2022.
- Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood.* 2017;131:121–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760>.
- Jain T, Knight T, Alencar MC, Davis L, Rao K, Im A, Malone AK. American Society for Transplantation and Cellular Therapy guidelines for fellowship training in hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy. *Transp Cell Ther.* 2021;28(3):125–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.011>.
- Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. Cham: Springer; 2022.
- Lee DW, et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;25(4):625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Li D, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:35. Available <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0070-9#citeas>. Accessed 14 January 2022.
- Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 2020;10:15.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31–42.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):45–63.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439–48.
- Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e001511.
- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):48–52.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44.
- Neelapu SS, Tummala T, Kebriaei P. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;15(1):47–62.
- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giral SA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1135–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.018>.
- Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, Ahmad AH, Rowan CM, Gutierrez C, Schadler K, Li S, Di Nardo M, Chi L, Gulbis AM, Shober B, Mireles ME, McArthur J, Kapoor N, Miller J, Fitzgerald JC, Tewari P, Petropoulos D, Gill JB, Duncan CN, Lehmann LE, Hingorani S, Angelo JR, Swinford RD, Steiner ME, Hernandez Tejada FN, Martin PL, Auletta J, Choi SW, Bajwa R, Dailey Ganes N, Kebriaei P, Rezvani K, Wierda WG, Neelapu SS. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(7):435–53.

- Rohaam MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449–61. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447513/>. Accessed 16 January 2022.
- Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, Voutsinas J, Shaw BE, Flynn KE, Lee SJ, Turtle CJ, Maloney DG, Fann JR, Bar M. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):34–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.037>. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31605820; PMCID: PMC6951812.
- Sandler R, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T Cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on Behalf of the Auto-immune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020;11:534.
- Schubert M, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Muller-Tidow C, Dregar P. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2020;32(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56.
- Shalabi H, Gust J, Taraseviciute A, Wolters PL, Leahy AB, Sandi C, et al. Beyond the storm - subacute toxicities and late effects in children receiving CART cells. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):363–78.
- Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemester FB, Fowler NH, Lee HJ, Fayad LE, Samaniego F, Ahmed S, Chen Y, Horowitz S, Arafat S, Johny S, Kebriaei P, Mulanovich VE, Ariza Heredia E, Neelapu SS. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2667–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254045>.
- Topp M, Meerten T, Houot R, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Blood.* 2019;134:243.
- Tuazon SA, Li A, Gooley T, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. *Transfusion.* 2019;59(5):1773–80.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball JR, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Robinson S, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, Snowden JA, Srour M, Styczynski J, Urbano-Ispizua A, Hayden PJ, Kröger N. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2018;105(2):297–316.
- Zhao L, Cao YJ. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol.* 2019;10:2250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) lizenziert, die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie dem/den Originalautor(en) und der Quelle einen Link zur Creative-Commons-Lizenz gewähren und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder anderes Material von Dritten in diesem Kapitel fallen unter die Creative-Commons-Lizenz für dieses Kapitel, es sei denn, das Material ist in einer Quellenangabe anders gekennzeichnet. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



KMT, Infektion und Infektionskontrolle

8

John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica,
Iris Agreiter, Laura Orlando und Daphna Hutt

Zusammenfassung

Trotz der Verbesserungen in den letzten Jahrzehnten bleiben Infektionen ein signifikantes Risiko für alle hämatologischen Patienten. Patienten, die eine allogene Transplantation benötigen, und insbesondere solche mit HLA-Disparität oder T-Zell-depletierten Transplantaten, haben ein noch höheres Risiko für infektiöse Komplikationen aufgrund einer verzögerten Wiederherstellung der T- und B-Zell-Funktion. Patienten, die eine CAR-T-Therapie erhalten, haben auch besondere Probleme im Zusammenhang mit ihrer B-Zell-Aplasie. Eine frühzeitige Erkennung mit sofortiger wirksamer Behandlung ist von größter Bedeutung, um das Überleben aller Patienten zu verbessern. Patientensicherheit durch die konsequente Einhaltung der Handhygiene und die Reinhaltung der Umgebung rückte in der Pandemie stark in den Vordergrund, die Bedeutung von Reinigung und Desinfektion als Rückgrat eines wirksamen

Programms zur Infektionsprävention waren offensichtlich. Grundlegende pflegerische Sorgfalt und ein solides Wissen über Risiken, Präsentation, Diagnose und Behandlung werden die Patientenversorgung verbessern.

Schlüsselwörter

Virale Infektion · Bakterielle Infektion · Pilzinfektion · Händewaschen · Isolierung

8.1 Einführung

Infektionen sind eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität bei Empfängern von hämatopoetischen Zelltransplantationen (HZT) und CAR(chimärer Antigenrezeptor)-T-Zell-Therapie (CAR-T) aufgrund der Toxizität. Die Verbesserungen in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in der unterstützenden Pflege, haben dazu beigetragen, dieses Risiko zu verringern. Es kommt oft zu neutropenem Fieber, und die Zentren verfügen über Algorithmen zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung der Infektion. In diesem Kapitel werden die häufigsten viralen, bakteriellen und Pilzinfektionen besprochen, die bei unseren Patienten auftreten.

Mackall et al. (2009) zeigen in Abb. 8.1 die Bandbreite an Infektionen, die auftreten können, und den ungefähren Zeitrahmen für ihre Entwicklung. Diese Angaben helfen dem Klinik-Team, Untersuchungen und potenzielle Behandlungen gezielt auszuwählen.

8.2 Virusinfektionen

Die Virusinfektion wird durch engen Kontakt mit infektiösen Sekreten verbreitet, entweder durch Aerosole mit großen Partikeln, durch Infektionsträger oder durch anschließende Selbst-

J. Murray (✉)

Haematology and Transplant Unit, The Christie NHS Foundation Trust & The University of Manchester, School of Medical Sciences, Manchester, Vereinigtes Königreich

E-Mail: j.murray10@nhs.net

E. Samarani · C. Renica

Unit of Blood Diseases and Stem Cell Transplantation Department of Clinical Oncology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italien

I. Agreiter · L. Orlando

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona, Schweiz

D. Hutt

Department of Pediatric Hematology-Oncology and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

E-Mail: dhutt@sheba.health.gov.il

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_8

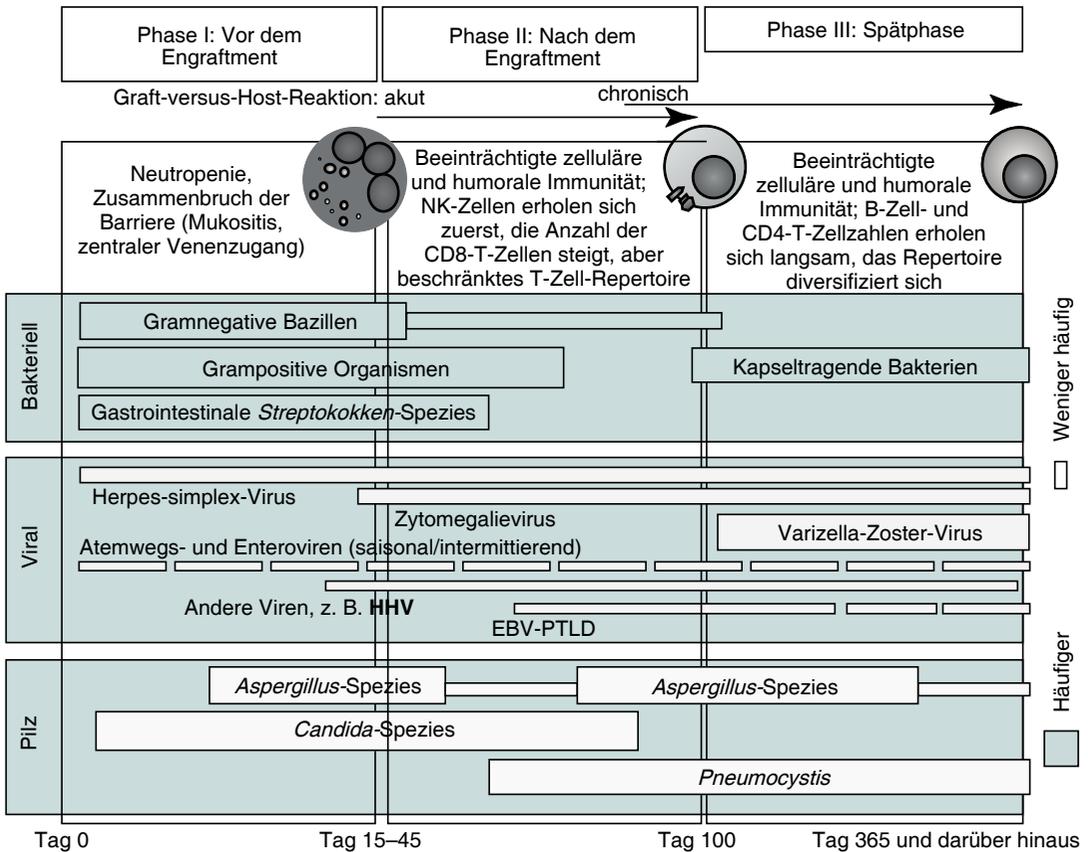


Abb. 8.1 Phasen opportunistischer Infektionen bei Empfängern von allogenen HZT. *HHV6* humanes Herpesvirus 6, *NK-Zellen* natürliche Killerzellen, *PTLD* lymphoproliferative Krankheit nach erfolgter Transplantation (Mackall et al. 2009)

ansteckung. Beim Husten und Niesen entstehen Aerosolpartikel, und ein Virus kann auch durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen aufgenommen werden.

8.2.1 Zytomegalievirus

8.2.1.1 Einführung

Die Zytomegalie ist eine schwerwiegende potenzielle Komplikation der HZT, die zu lebensbedrohlichen Komplikationen führt. Das Zytomegalievirus (*Cytomegalovirus*, CMV) wird in der Regel in der Kindheit erworben. Das Virus ist weltweit verbreitet, und während in den Industrieländern etwa 50 % der Bevölkerung seropositiv sind, sind es in den Entwicklungsländern fast 100 %. Das CMV wird intermittierend aus dem Oropharynx und aus dem Urogenitaltrakt von immunkompetenten und immunsupprimierten Personen ausgeschieden. Vor der Allo-Trans-

plantation wird der Serostatus (IgG) des Patienten und der potenziellen Spender bestimmt, um das Risiko zu beurteilen (Zaia et al. 2009).

Das CMV gehört zur Familie der humanen Herpesviren HHV5 und zur Unterfamilie Betaherpesvirinae. Betaherpesvirinae infizieren die mononukleären Zellen, gehen in eine Latenz in den Leukozyten über und replizieren nach der Reaktivierung langsam. CMV ist in der Lage, über einen längeren Zeitraum zu ruhen. Bei der Abwehr spielt sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort eine Rolle. Bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, die mit HSZT behandelt werden, kann das latente Virus entweder durch native Wirtsleukozyten, durch die vom Spender stammenden Leukozyten oder durch beide reaktiviert werden (Girmenia et al. 2019). Das Reaktivierungsrisiko variiert je nach Patient und/oder Spenderexposition gegenüber CMV. Der CMV-Status kann wie folgt angezeigt werden:

	Empfänger	Spender
Hohes Risiko	Positiv	Negativ
Mittleres Risiko	Negativ	Positiv
Mittleres Risiko	Positiv	Positiv
Kein Risiko	Negativ	Negativ

Risikofaktoren für *CMV-Reaktivierung*

- CMV-Serostatus des Empfängers/Spenders (+/- oder +/- >> -/+)
- Vorherige CMV-Reaktivierung
- Zeitliche Nähe zur Transplantation – erhöht in der frühen Phase nach der Transplantation (bis Tag 100)
- Konditionierungsprotokolle für T-Zell-depletierte Transplantation (z. B. Campath 1-H)
- Systemische Immunsuppression (insbesondere Kortikosteroide, gegen T-Zellen gerichtete Antikörper, z. B. ATG/Campath 1-H)
- Empfängeralter – erhöht bei älteren Patienten
- Graft-versus-Host-Reaktion

Risikofaktoren für *eine primäre CMV-Infektion*

- Übertragung von Mensch zu Mensch
- Nur geringes Risiko bei Verwendung von Blut ohne negativen CMV-Test (Meijer et al. 2003)

8.2.1.2 Präsentation

CMV kann als Primärinfektion oder als Reaktivierung des zuvor latenten Virus auftreten. Wenn ein CMV-IgG-negativer Patient CMV entwickelt, wird dies als Primärinfektion bezeichnet. Wenn ein Patient oder Spender bekanntermaßen CMV-Antikörper-positiv ist und dann CMV entwickelt, wird dies als Reaktivierung bezeichnet. Die Diagnose einer CMV-Erkrankung erfordert das Vorhandensein von Symptomen, die mit einer Schädigung der Endorgane vereinbar sind, sowie den Nachweis von CMV. Unbehandelt kann eine asymptomatische CMV-Infektion zu einer Zytomegalie fortschreiten.

8.2.1.3 Diagnose

Es ist wichtig, eine Reaktivierung frühzeitig zu diagnostizieren und rechtzeitig eine Behandlung einzuleiten; daher ist eine regelmäßige Überwachung der CMV-Spiegel von größter Bedeutung. Die Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) ist die sensitivste quantitative Methode zur Überwachung von gefährdeten Patienten, insbesondere in der frühen Phase nach erfolgter Transplantation (bis mindestens

Tag 100 nach der Transplantation) und länger bei Patienten mit systemischer Immunsuppression.

Die CMV-Infektion betrifft am häufigsten die Lunge, den Gastrointestinaltrakt, das Auge, die Leber oder das zentrale Nervensystem, wobei die CMV-Pneumonie die schwerwiegendste Komplikation ist, mit einer Mortalität von > 50 % (Tomblyn et al. 2009).

Bei allen HZT-Patienten und -Spendern wird der CMV-Status in der Klinik vor der Transplantation getestet.

8.2.1.4 Überwachung und Beobachtung

Zur Krankheitsüberwachung nach erfolgter Transplantation müssen alle Patienten, die selbst seropositiv sind oder deren Transplantat seropositiv ist, mindestens wöchentlich mittels Vollblut-PCR (EDTA-Probe) überwacht werden. Diese Überwachung muss fortgesetzt werden, so lange das Reaktivierungsrisiko des Patient als hoch anzusehen ist; die ersten 100 Tage nach erfolgter Transplantation oder bis die systemische Immunsuppression beendet wurde und es keinen Nachweis für eine Graft-versus-Host-Reaktion gibt (Girmenia et al. 2019).

Prophylaxe Letermovir

Bei der Transplantation von soliden Organen werden häufig Ganciclovir und Valganciclovir angewendet, doch aufgrund der starken Myelosuppression bei der HZT wird diese Behandlungsmethode hier nicht eingesetzt. In einer klinischen Zulassungsstudie der Phase III reduzierte die Prophylaxe mit Letermovir die Inzidenz einer klinisch signifikanten CMV-Infektion nach Allo-HZT signifikant und wurde 2017 als Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern zugelassen. Sie wird derzeit in weiteren Studien bei Kindern geprüft (Marty et al. 2017). Letermovir wird in vielen Zentren bereits als Prophylaxe eingesetzt <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11798/smpc#gref> (Zugriff am 25. Oktober 2021).

8.2.1.5 Behandlung

Die Behandlung einer CMV-Reaktivierung erfolgt nach zwei aufeinanderfolgenden positiven CMV-PCR-Werten an oder über der Sensitivitätsgrenze, 500 Kopien/ml oder einem Ergebnis von mehr als 1000 Kopien/ml (oder je nach örtlicher Richtlinie). Die Behandlung wird auch

unabhängig von der PCR eingeleitet, wenn Anzeichen einer organspezifischen Krankheit festgestellt werden. Einige Zentren können eine Richtlinie für eine präventive Behandlung haben; bitte informieren Sie sich über die Richtlinien Ihrer Einrichtung (Girmenia et al. 2019).

Die Behandlung wird häufig stationär durchgeführt. In diesem Fall erfolgt die Erstlinientherapie mit intravenösem Ganciclovir. Eine ambulante orale Alternative ist Valganciclovir, was aber zu einer signifikanten Knochenmarksdepression (Neutrophilenzahl unter $1 \times 10^9/l$) oder zum Therapieversagen mit steigenden Virusspiegeln oder Nachweis einer Virusresistenz nach mindestens 1 Behandlungswoche führen kann (Maffini et al. 2016).

Zweit- und Drittlinienbehandlungen werden mit Foscarnet und Cidofovir durchgeführt. Foscarnet kann als Erstlinienbehandlung eingesetzt werden, wenn es beim Patienten innerhalb des ersten Monats nach der Transplantation zu einer Reaktivierung kommt und sich das Blutbild noch nicht vollständig erholt hat, da es weniger myelotoxisch ist als Ganciclovir. Allerdings kommt es häufiger zu Nierenkomplikationen, und oft ist ein regelmäßiger Elektrolytersatz erforderlich. Maribavir ist ein Prüfpräparat der Phase III, das auf die Zulassung wartet, aber nachweislich weniger renale Toxizität oder Knochenmarksdepression aufweist und ein Ersatz sein kann (Maffini et al. 2016).

Cidofovir führt zu einer Nierenfunktionsstörung und eine Urinprobe sollte vor der Infusion auf das Vorhandensein von Proteinen untersucht werden. Wenn die Proteinurie auf dem Teststreifen größer als 2 ist oder sich die Nierenfunktion verschlechtert hat (siehe Richtlinien des Krankenhauses/der Abteilung), sollte Cidofovir nicht verabreicht werden.

Dosierung und Verabreichung von Ganciclovir und Valganciclovir – Informationen für das Pflegefachpersonal

Detaillierte Anweisungen finden Sie in der Zusammenfassung der Produktinformationen unter diesen Websiteadressen:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242#ref>

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9315#ref> (Zugriff am 15. Oktober 2021)

Ganciclovir ist ein Reizstoff; es ist alkalisch und kann eine chemische Phlebitis hervorrufen;

daher sollte die Kanüle sorgfältig beobachtet und vor jeder Verwendung auf ihre Funktionstüchtigkeit überprüft werden.

Valganciclovir ist das orale Prodrug von Ganciclovir, es sind also dieselben Punkte zu berücksichtigen wie bei der Anwendung von Ganciclovir.

Behandlung mit Ganciclovir und Valganciclovir führt häufig zu Zytopenien, und bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion (Neutrophile $< 1 \times 10^9/l$ oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$) ist äußerste Vorsicht geboten. Bei stark eingeschränkter Knochenmarkfunktion (Neutrophile $< 0,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozyten $< 25 \times 10^9/l$) ist das Medikament kontraindiziert.

Toxizität

In Tierversuchen wurde Teratogenität nachgewiesen, daher sollte bei der Handhabung des Medikaments mit Vorsicht vorgegangen werden. Es sollte nicht von schwangeren Mitarbeiterinnen verabreicht werden.

Gastrointestinale Toxizität ist häufig mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö verbunden und sollte aufgezeichnet werden. Andere Medikamente, z. B. Ciclosporin, Amphotericin B oder MMF, können die Toxizität von Ganciclovir ebenfalls verstärken; für weitere Einzelheiten nutzen Sie bitte den E-Mail-Link zur Fachinformation oder sprechen Sie mit Ihrem Apotheker oder leitenden Arzt.

Dosierung und Verabreichung von Foscarnet – Informationen für das Pflegefachpersonal

Detaillierte Anweisungen finden Sie in der Fachinformation unter folgender Website-Adresse:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/874/smpc#ref> (Zugriff am 15. Oktober 2021)

Foscarnet ist ein Reizstoff; es ist alkalisch und verursacht chemische Phlebitis; daher muss es verdünnt werden, wenn es über eine periphere Vene verabreicht wird; die unverdünnte Lösung kann verwendet werden, wenn es über einen zentralen Venenkatheter verabreicht wird.

Toxizität

Nephrotoxizität ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, 12–30 % der Patienten weisen eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion auf. Elektrolytstörungen treten häufig auf,

niedrige Magnesium-, Kalzium-, Phosphat- und Kaliumspiegel müssen in der Regel mindestens einmal täglich während und nach der Behandlung überwacht werden. Lokale Ulzerationen im Genitalbereich können sowohl bei Männern als auch bei Frauen aufgrund von Reizstoffen auftreten, die über den Urin ausgeschieden werden. Die Patienten sollten zu Beginn der Behandlung darüber informiert und gebeten werden, darauf zu achten und Bescheid zu sagen, wenn und wann dies auftritt. Es sollte eine strenge Hygiene empfohlen werden, um das Risiko von Hautulzerationen zu reduzieren.

Dosierung und Verabreichung von Cidofovir – Informationen für das Pflegefachpersonal

Detaillierte Anweisungen finden Sie in der Fachinformation unter folgender Website-Adresse:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc#gref> (Zugriff am 15. Oktober 2021)

Cidofovir wird einmal wöchentlich über zwei aufeinanderfolgende Wochen verabreicht, dann zwei Wochen nach Abschluss der Induktionsbehandlung einmal alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie.

Toxizität

Eine Nierenfunktionsstörung ist die wichtigste dosislimitierende Toxizität und kann irreversibel sein. Um dies zu minimieren, muss mit jeder Dosis Cidofovir für Hydratation gesorgt und Probenecid verabreicht werden. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Probenecid oder Sulfonamide ist Cidofovir wahrscheinlich kontraindiziert. Achtzig Prozent der Patienten entwickeln während der Therapie eine Proteinurie aufgrund einer Tubulusdysfunktion.

Dosierung und Verabreichung von Maribavir – Informationen für das Pflegefachpersonal

Detaillierte Anweisungen finden Sie in der Fachinformation unter folgender Website-Adresse:

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/maribavir/> (Zugriff am 25. Oktober 2021).

Maribavir hemmt die DNA-Replikation, die Reifung und den Austritt aus dem Zellkern – ein eindeutiger Wirkmechanismus. Es wird in einer Dosis von zweimal täglich 400 mg oral verabreicht. In einer Solstice-Studie der Phase III erwies sich Maribavir im Vergleich zu herkömmlichen antiviralen Therapien bei refraktären

resistenten CMV-Patienten nach einer Transplantation als überlegen. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Lehrbuchs handelt es sich um ein Prüfpräparat, das noch auf seine Zulassung wartet (Marty 2021).

8.2.2 EBV

8.2.2.1 Einführung

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein latentes Herpesvirus, von dem angenommen wird, dass es bis zum Alter von 40 Jahren bis zu 95 % der erwachsenen Bevölkerung infiziert. Es handelt sich um ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, das auch als Humanes Herpesvirus 4 (HHV4) bezeichnet wird. Die primäre Infektion mit EBV führt in der Regel zu einer leichten, selbstlimitierenden Erkrankung des Oropharynx in der Kindheit und dem klinischen Syndrom der infektiösen Mononukleose bei Erwachsenen und ist oft asymptomatisch (Hamad et al. 2020).

Eine immunkompetente Person reagiert auf die Primärinfektion mit einer starken Immunantwort. Sobald die Erstinfektion abgeklungen ist, wird das lineare EBV-Genom zirkulär, bildet ein Episom in den bevorzugt infizierten B-Zellen und etabliert sich als latente Infektion, die lebenslang auf ihre Reaktivierung wartet (Hamad et al. 2020). Antivirale Wirkstoffe wie Ganciclovir hemmen die Replikation der linearen EBV-DNA, sind aber unwirksam gegen episomale DNA. Diese Medikamente verhindern daher nicht die B-Zell-Proliferation und haben in Behandlungsplänen keinen klinischen Wert (Rasch et al. 2014).

Das Epstein-Barr-Virus assoziierte lymphoproliferative Syndrom nach Transplantation (EBV-PTLD) entsteht durch die Ausbreitung EBV-infizierter B-Zellen (die normalerweise durch eine wirksame EBV-spezifische zytotoxische T-Zell-Reaktion kontrolliert werden) im immungeschwächten Wirt (Deeg und Socie 1998; Heslop 2009). PTLN werden entweder als früh einsetzende Läsionen, die sich innerhalb eines Jahres entwickeln, oder als spät einsetzende Läsionen, die mehr als ein Jahr nach der Transplantation auftreten, klassifiziert (Ibrahim und Naresh 2012).

8.2.2.2 Risiken, Präsentation und Manifestationen

Die lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (*post transplant lymphoproliferative*

disorder, PTLD) ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Krankheit mit einer Inzidenz von 0,5 bis 17 %. Es gibt mehrere Risiken, die die Wahrscheinlichkeit für EBV-PTLD erhöhen. Dazu gehören ein Alter von über 50 Jahren, Splenektomie, intensitätsreduzierte Konditionierung, HLA-Inkompatibilität, EBV-serologische Nichtübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, Nabelschnur- oder haploidente Transplantation, Verwendung von ATG oder Alemtuzumab, akute GvHR und CMV-Reaktivierung (Hamad et al. 2020).

Die klinischen Manifestationen der PTLD variieren stark und können unspezifische Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Schweißausbrüche, Gewichtsverlust und in einigen Fällen eine offensichtliche Vergrößerung des lymphatischen Gewebes umfassen (Ibrahim und Naresh 2012).

Die Überwachung der EBV-Viruslast mittels PCR im Vollblut wird weithin als bevorzugte Methode zur Überwachung von Patienten angesehen (Hamad et al. 2020). Die „European Conference on Infectious Diseases“ (ECIL-6) hat keine spezifischen Empfehlungen ausgegeben. In den ECIL-Leitlinien wird jedoch empfohlen, mit der Überwachung innerhalb von 4 Wochen nach der Transplantation zu beginnen und fortzufahren, bis die zelluläre Rekonstitution abgeschlossen ist, also etwa 4 Monate. Bei Patienten, die Alemtuzumab oder ATG sowie Haplo-Transplantate erhielten oder eine GvHR entwickelten, wird dies länger dauern (Styczynski et al. 2016). Man vermutet, dass EBV über das Transplantat vom Spender auf den Empfänger übertragen wird, wenn der Empfänger unter erheblicher Immunsuppression leidet, oder dass der Patient eine primäre EBV-Infektion entwickelt, die nichts mit dem EBV-Status des Spenders zu tun hat. Es ist daher ratsam, möglichst einen seronegativen Spender zu wählen, wenn ein solcher verfügbar ist. Eine Reaktivierung kommt häufig vor, führt aber nicht immer zu einer behandlungsbedürftigen Endorganerkrankung (Styczynski et al. 2009).

8.2.2.3 Diagnose

Die pathologische Diagnose von PTLD basiert auf der WHO-Klassifikation, die vier Hauptkategorien umfasst und die Grundlage für die britischen BCSH-Leitlinien bildet (Swerdlow et al. 2008):

Frühzeitige Läsionen	Merkmale einer infektiösen Mononukleose und einer plasmatischen Hyperplasie in der Biopsie. Dies sind die ersten Anzeichen im Spektrum der PTLD-Diagnose.
Polymorphe PTLD	Besteht aus kleinen und mittelgroßen Lymphozyten und Reed-Sternberg-ähnlichen Zellen. Die zugrunde liegende Zellstruktur ist zerstört und kann bösartige Merkmale aufweisen.
Monomorphe PTLD	Umfasst große Lymphozyten und Plasmazellen, die gleichförmig erscheinen, wobei es sich bei den meisten um B-Zellen mit klonaler Anomalie handelt.
Klassisches Hodgkin-Lymphom	Dies ist eine seltene Form der PTLD, die in der Regel bei Empfängern von Nierentransplantaten auftritt.

In der Praxis ist eine klare Trennung zwischen den verschiedenen Subtypen nicht immer möglich; Styczynski et al. (2009) veröffentlichten Definitionen von EBV, die europaweit verwendet werden.

EBV-DNAämie	Nachweis von EBV-DNA im Blut
Primäre EBV-Infektion	EBV bei einem zuvor EBV-seronegativen Patienten nachgewiesen
Wahrscheinliche EBV-Erkrankung	Signifikante Lymphadenopathie (oder andere Endorganerkrankung) mit hoher EBV-Last im Blut bei Fehlen anderer ätiologischer Faktoren oder nachgewiesener Krankheiten
Nachgewiesene EBV-Erkrankung	PTLD oder andere Endorganerkrankung: EBV, das in einem Organ durch Biopsie oder andere invasive Verfahren mittels eines Tests mit angemessener Empfindlichkeit und Spezifität nachgewiesen wurde, zusammen mit objektiven und/oder subjektiven Symptomen am betroffenen Organ

Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, damit die Behandlung sofort eingeleitet werden kann. Die genaue Kopie oder Protokollnummer für den Beginn der Therapie ist noch nicht vollständig festgelegt. Maßnahmen sollten nicht allein aufgrund eines Bluttests, sondern unter Einbeziehen klinischer Symptome wie Fieber und Lymphadenopathie sowie bildgebender Untersuchungen ergriffen werden (Heslop 2009).

Unabhängig davon, ob es sich bei der PTLD um eine lokal begrenzte oder eine gestreute Erkrankung handelt, sind die Tumoren aggressiv, schreiten schnell voran und enden oft tödlich, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden (Deeg und Socie 1998).

8.2.2.4 Behandlung

Das Absetzen der Immunsuppression als erste Maßnahme, um dem Immunsystem des Wirts die

Möglichkeit zur Erholung und zur Kontrolle der Krankheit zu geben, funktioniert bei 0–73 % der Patienten; die Reaktion ist sehr unterschiedlich. Dies kann auch mit einem erheblichen Risiko einer Transplantatabstoßung oder GvHR verbunden sein. Eine alternative Option ist die Umstellung eines Calcineurin-Inhibitors auf einen mTOR-Inhibitor. Wenn die Patienten immer noch positiv sind, wird eine Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper (Anti-CD20) Rituximab nach einer Computertomographie und, wenn möglich, einer Biopsie (Hamad et al. 2020).

Rituximab verbessert nachweislich das Ergebnis, wenn es frühzeitig eingeleitet wird, da es auf B-Zell-spezifische Oberflächenantigene auf den EBV-transformierten bösartigen Zellen abzielt. Rituximab ist ein gegen das CD20-Oberflächenantigen gerichteter chimärer, monoklonaler Maus/Mensch-Antikörper. Da CD20 nicht nur auf bösartigen Zellen exprimiert wird, werden bei einem Patienten, der bereits immunkompromittiert ist, normale B-Zellen zerstört, was zu weiteren Virusinfektionen führen kann. Die Wirkung von Rituximab auf das B-Zell-Kompartiment kann bis zu sechs Monate nach der Behandlung anhalten und sollte daher mit Vorsicht und unter strenger Überwachung in spezialisierten Zentren eingesetzt werden. Für Rituximab allein wurden Ansprechraten von 60–80 % angegeben.

Die adoptive T-Zell-Therapie mit CTLs wird seit mehreren Jahren eingesetzt und zeigt ein gutes Ansprechen von etwa 60 %. Es laufen Studien, um dies weiter zu untersuchen, wie z. B. III MATCH. Spricht der Patient nicht auf das Absetzen der Immunsuppression und die Gabe von Rituximab als Einzelwirkstoff sowie auf die adoptive zelluläre Immuntherapie an, besteht die Möglichkeit einer Chemotherapie in Form von CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon), die allerdings mit einer Mortalitätsrate von 27 % in diesem Setting verbunden ist (Hamad et al. 2020; Rasch et al. 2014).

8.2.3 HHV6

8.2.3.1 Einführung

Beim humanen Herpesvirus, HHV6, unterscheidet man Typ A und B. Das humane Herpesvirus 6B (HHV6) ist ein allgegenwärtiges Virus, und mehr als 90 % der Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren sind seropositiv, da es leicht über

den Speichel von Mensch zu Mensch übertragen wird (Ward et al. 2019). Im Gegensatz zu anderen Viren kann sich HHV6B als Latenzmechanismus in Chromosomen integrieren. Dies führt zu einer Erkrankung, die als vererbtes chromosomal integriertes HHV-6 (*inherited chromosomally integrated HHV-6*, iciHHV6-6) bezeichnet wird. Fast alle HHV6-Reaktivierungen nach Allo-Transplantation sind vom Typ B (Hill 2019).

8.2.3.2 Präsentation

HHV6B kann mit der Entwicklung von Enzephalitis assoziiert sein (Ward et al. 2019). Klinisch weisen die Patienten 2–6 Wochen nach der Allo-Transplantation Delir, Amnesie, Verwirrtheit, Ataxie und Krampfanfälle auf. Während des Transplantationsprozesses führt HHV6 nach Angaben von Zerr et al. (2005) zu einer Verzögerung des Anwachsens (Engraftment), mit einem um bis zu 60 % höheren Bedarf an Blutplättchen bei denjenigen, die HHV6-positiv sind.

8.2.3.3 Diagnose

Die Diagnose wird bei symptomatischen Patienten anhand von PCR-Tests gestellt. Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes werden hyperintense Läsionen festgestellt, die als akute limbische Enzephalitis nach der Transplantation (post-transplant acute limbic encephalitis, PALE) bezeichnet werden. Bei der Untersuchung des Liquors wird HHV6-DNA festgestellt (Ward et al. 2019).

8.2.3.4 Behandlung

Foscarnet und Ganciclovir sind die empfohlenen Behandlungen und sollten bei Symptomen, die auf HHV6 hindeuten, so bald wie möglich begonnen werden (Hill 2019).

8.2.4 Varicella-Zoster-Virus

8.2.4.1 Einführung

Eine Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV) oder Windpocken ist in der Regel eine Erkrankung des Kindesalters, und die Übertragung erfolgt entweder durch Einatmen von Atemwegssekreten oder durch direkten körperlichen Kontakt. Nach der Exposition bleibt das Virus im Hinterwurzelganglion latent, und wenn es reaktiviert wird, wird es als „Gürtelrose“ oder Herpes zoster bezeichnet. Bei Herpes zoster handelt es sich um in Gruppen angeordnete schmerz-

hafte vesikuläre Läsionen, die bei immunkompetenten Menschen mehrere Dermatome betreffen können. Im Rahmen einer allogenen HSZT birgt VZV ein erhebliches Risiko für Morbidität und Mortalität, wobei 18–52 % der Patienten eine klinisch offensichtliche Infektion im Zusammenhang mit der Reaktivierung des latenten Virus aufweisen; mit der Anwendung von Aciclovir ist diese Anzahl jedoch zurückgegangen (Thomson et al. 2005). Komplikationen wie postherpetische Neuralgie, Vernarbung der Haut und bakterielle Superinfektion sind Faktoren für die Morbidität (Steer et al. 2000; Boeckh et al. 2006).

8.2.4.2 Risikofaktoren

Alle HSZT-Patienten sollten über einen Zeitraum von 6 Monaten bis zu einem Jahr (je nach örtlicher Regelung) oder bis zur Beendigung der Immunsuppression eine VZV-Prophylaxe mit oralem Aciclovir oder Valaciclovir erhalten (Kanda et al. 2001). Die Übertragung von VZV lässt sich nur schwer verhindern, da der Zeitraum vor dem Auftreten der Symptome, also vor dem Ausschlag, bis zu 48 Stunden lang sein kann und die Person in diesem Zeitraum ansteckend ist. Die Inkubationszeit variiert von 10 bis 21 Tagen, und eine Person bleibt ansteckend, bis alle Vesikel verkrustet sind. Wenn der immungeschwächte Patient Kontakt zu einer Person mit einer VZV-Infektion (Varizellen oder HZ) hat, besteht für ihn ein erhebliches Risiko, selbst an Varizellen zu erkranken, und das Transplantationsteam muss sofort eingreifen (Styczynski et al. 2009).

Die HSZT zerstört wahrscheinlich jede frühere Immunität gegenüber VZV. Zur Verringerung des Risikos wird die Impfung von Familienangehörigen, insbesondere von Kindern, empfohlen.

8.2.4.3 Präsentation

Eine VZV-Infektion tritt in 40–50 % der Fälle auf, wenn die Prophylaxe nach 6–12 Monaten abgesetzt wird, wobei der Inzidenzgipfel nach 5 Monaten erreicht ist und die Spanne 2–10 Monate beträgt. Die Infektion tritt in der Regel innerhalb von 5 Wochen nach Beendigung der oralen Prophylaxe auf (Steer et al. 2000). Zu den Risikofaktoren gehören nicht verwandte Spender, myeloablative Konditionierung, GvHR und die Anwendung systemischer Kortikosteroide. Der Ausschlag kann sich bei Patienten mit viszeraler Dissemination auf mehr als 1–3 Dermatome ausbreiten und ist schwieriger zu behandeln.

8.2.4.4 Diagnose

Die beste Methode zur Diagnose von VZV ist ein PCR-Bluttest oder das Auflegen eines Objektträgers auf ein Bläschen, da die DNA hochspezifisch und sensitiv ist.

8.2.4.5 Behandlung

Zur Behandlung können hochdosiertes Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir (Nukleosidanaloga, die in die virale Thymidinkinase-Aktivität eingreifen) eingesetzt werden.

Nach einer VZV-Behandlung ist es ratsam, die Aciclovir-Prophylaxe wieder aufzunehmen, wenn sie zuvor abgesetzt wurde. Die Dauer der Prophylaxe sollte gemäß den lokalen Richtlinien fortgesetzt werden und kann von 1 Jahr bis lebenslang reichen.

8.2.4.6 Impfung

Shingrix kann bei Patienten angewendet werden, die nach der Transplantation immunkompetent und über 50 Jahre alt sind. Dies ist ein Totimpfstoff, der in zwei Dosen im Abstand von 2 Monaten verabreicht wird (Kamboj und Shah 2019). Es gibt einen adjuvantierten rekombinanten Zoster-Totimpfstoff (*recombinant zoster vaccine*, RZV), der zur Vorbeugung von Herpes Zoster entwickelt wurde, aber es gibt keine Empfehlungen für die Anwendung bei allogenen Patienten (Baumrin et al. 2021). Die Leitlinien der EBMT von 2005 und des CIBMTR von 2009 erlauben die Anwendung eines Lebendimpfstoffs gegen Varizellen bei ausgewählten Patientengruppen ab 24 Monaten nach HZT (Chou et al. 2011).

8.2.5 Hepatitis B

8.2.5.1 Hintergrund

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein DNA-Virus, das der Familie der Hepadnaviridae entstammt. Patienten, die vor der Transplantation mit HBV infiziert waren, haben ein höheres Risiko (70–86 %) für eine HBV-Reaktivierung 5 Jahre nach der HSZT-Transplantation. Eine aktive Immunisierung der Spender und eine frühzeitige Impfung der Empfänger nach erfolgter Transplantation wurden vorgeschlagen, um eine HBV-Reaktivierung zu vermeiden. Spender sollten optimalerweise mehr als eine Impfung, eine relativ hohe Ag-Dosis und einen hoch immunogenen Impfstoff erhalten (Lindemann et al. 2016).

Die Anwendung von Chemotherapie und Immunsuppression kann eine latente Hepatitis B reaktivieren. Darüber hinaus trägt eine HBV-Infektion oder -Reaktivierung zur leberbezogenen Morbidität und Mortalität bei; dies passiert bei 21–53 % der Patienten. Die Transplantation bei HBV-negativen Patienten mit Stammzellen eines infizierten Spenders (HBsAg-positiv) ist mit einem hohen Übertragungsrisiko verbunden; einige Patienten entwickeln eine chronische Hepatitis B. Spender mit aktivem HBV (DNA-Nachweis) sollten, wenn möglich, eine antivirale Behandlung erhalten (Ullmann et al. 2016).

8.2.5.2 Klinische Merkmale

Nach der Transplantation, zur Zeit der Immunrekonstitution oder während der Reduzierung der immunsuppressiven Medikamente kommt es zu einem Anstieg der Serumwerte der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT). Weitere klinische Symptome sind Gelbsucht und fulminantes Leberversagen infolge von HBV (leberbedingte Mortalität) (Lau et al. 2003).

8.2.5.3 Behandlung

Lamivudin (100 mg/Tag) ist die erste Wahl für eine antivirale Therapie und sollte nach Absetzen von Immunsuppressiva mindestens 6 Monate lang fortgesetzt werden (Tomblyn et al. 2009).

8.2.5.4 Prävention

Patienten mit einer bösartigen hämatologischen Erkrankung, die sich einer HZT unterziehen, sind aufgrund der anhaltenden Immunsuppression im Anschluss an die Konditionierungstherapie eine „Risikogruppe“.

Die antiviralen Nukleosidanaloga Lamivudin, Adefovir, Telbivudin, Entecavir und Tenofovir können zur Prävention der HBV-Reaktivierung bei diesen Patienten eingesetzt werden. In den meisten Berichten wird die Anwendung von Lamivudin oder Entecavir beschrieben, und beide Medikamente scheinen die Inzidenz der HBV-Reaktivierung zu verringern. Entecavir (und möglicherweise Tenofovir) könnten Lamivudin jedoch überlegen sein, da sie das Virus stärker unterdrücken und das Risiko einer antiviralen Resistenz verringern.

Die Prophylaxe zur HBV-Reaktivierung mit antiviralen Nukleosidanaloga sollte bei gefährdeten Personen vor Einleitung der Chemotherapie begonnen werden (Pattullo 2016).

8.2.6 Hepatitis C

8.2.6.1 Hintergrund

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein doppelsträngiges RNA-Virus, das zu den Flaviviridae gehört. Sechs Haupt-Genotypen wurden identifiziert, von HCV1 bis HCV6. Es kann für mehrere systemische Komplikationen verantwortlich sein. Zu den extrahepatischen Manifestationen gehören Vaskulitis, Müdigkeit, Kryoglobulinämie und Autoimmunerkrankungen. Die HCV-Replikation wird durch eine Immunsuppression erheblich gesteigert und kann in infizierten Zellen eine direkte zytopathische Wirkung entfalten. Der Nachweis einer HCV-Infektion vor der Transplantation scheint klinisch relevant zu sein. Eine HCV-Infektion hat sich als unabhängiger Risikofaktor für eine Lebervenenverschlusskrankheit (*veno-occlusive disease*, VOD) nach einer Transplantation erwiesen. Die Reaktivierung einer chronischen HCV-Infektion nach Ausschleichen der immunsuppressiven Therapie kann manchmal zu fulminantem Leberversagen führen (Locasciulli et al. 2009).

8.2.6.2 Klinische Merkmale

HCV wirkt sich negativ auf die Thrombozytenerholung, die Mortalität unabhängig von einem Krankheitsrezidiv und das Gesamtüberleben aus. Das Sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS), Leber-GvHR und Leberprobleme sind bei Empfängern mit HCV mit höherer Wahrscheinlichkeit schwerwiegend und tödlich. Eine HCV-Infektion vor der Transplantation ist mit einer geringeren Thrombozytenerholungsrate verbunden (Nakasone et al. 2013).

8.2.6.3 Behandlung

Alle HZT-Empfänger mit HCV-Infektion sollten vor Beginn der Konditionierungstherapie hinsichtlich einer HCV-Therapie beurteilt werden. Wann immer möglich, sollten HCV-infizierte HSZT-Kandidaten die HCV-Therapie schon vor der Transplantation begonnen und abgeschlossen haben. Wenn aus onkologischen Gründen eine schnelle Transplantation erforderlich ist, sollte eine Therapie mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen (DAA) in der Lage sein, extrahepatisches HCV von Spendern schneller zu beseitigen als Interferon und Ribavirin.

Die Behandlung einer HCV-Infektion nach einer Transplantation muss bei Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis, bei Patienten

Tabelle 8.1 Extrahepatische Manifestationen der akuten und chronischen Hepatitis E

Systemisch	Neurologisches System	Hämatologisches System	Andere Organe
Unwohlsein/Lethargie	Guillain-Barré-Syndrom	Thrombozytopenie	Akute Pankreatitis
Übelkeit/Erbrechen	Neuritis brachialis	Lymphopenie	Arthritis
Bauchschmerzen	Transversale Myelitis	Monoklonales Immunglobulin	Autoimmunthyreoiditis
Appetitverlust	Bell-Parese		
Fieber			
Gewichtsverlust			
Myalgie	Neuritis vestibularis		

mit Zirrhose, deren Zustand sich verschlechtert, und bei Patienten, die sich wegen HCV-bedingter lympho-proliferativer Störungen einer HSZT unterzogen haben, dringend in Betracht gezogen werden. Ist die HCV-Therapie einmal eingeleitet, wird eine Unterbrechung der Behandlung nicht empfohlen, da sie mit einem erhöhten Risiko eines Therapieversagens verbunden ist.

8.2.6.4 Prävention

Es gibt keine Impfung gegen HCV. Um jedoch die Komplikation einer Koinfektion zu verhindern, sollten Personen mit Hepatitis C gegen Hepatitis A und B geimpft werden. Bei der Versorgung und Behandlung aller Patienten werden Standardvorsichtsmaßnahmen empfohlen (ASHM 2012).

HCV-infizierte Spender sollten hinsichtlich einer HCV-Therapie beurteilt und vor der Zellgewinnung behandelt werden, um eine Übertragung von HCV auf nicht infizierte Empfänger zu verhindern (Torres et al. 2015).

8.2.7 Hepatitis E

8.2.7.1 Hintergrund

Das Hepatitis-E-Virus (HEV) ist ein einzelsträngiges, unbehülltes RNA-Virus. In Gebieten mit schlechten sanitären Verhältnissen werden HEV 1 und 2 orofäkal von Mensch zu Mensch übertragen, in der Regel über kontaminiertes Wasser. In Industrieländern werden HEV 3 und HEV 4 aus Tierreservoirs übertragen. In Westeuropa ist die Nahrungsmittelkette die Hauptinfektionsquelle (Marano et al. 2015).

Es gibt zwei Arten von Infektionen: akut und chronisch.

Akut

Eine akute HEV-Infektion wird hauptsächlich durch die Genotypen 3 und 4 verursacht. Eine Gelbsucht tritt bei etwa 75 % der Patienten auf.

Chronisch

Die Prävalenz oder Inzidenz von HEV-Infektionen bei hämatologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, wurde in keiner Studie untersucht. Bei einer kleinen Anzahl wurde eine chronische HEV-Infektion festgestellt, darunter ein Patient mit unbehandelter Haarzellleukämie, ein Patient mit idiopathischer CD4-T-Lymphopenie und Patienten, die wegen Lymphomen, chronischer myelomonozytärer Leukämie und chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie behandelt wurden (Kamar et al. 2014).

8.2.7.2 Klinische Merkmale und Entwicklungsländer

Die Inkubationszeit variiert zwischen 2 und 6 Wochen; das häufigste Symptom von HEV ist Gelbsucht (Häufigkeit von 40 %). Die extrahepatischen Manifestationen der akuten und chronischen Hepatitis E betreffen die folgenden Systeme und Organe: (Dalton et al. 2015) (Tabelle 8.1).

8.2.7.3 Behandlung

Bei hämatologischen Patienten wurden pegyliertes Interferon allein und Ribavirin allein über einen Zeitraum von 3 Monaten eingesetzt (Kamar et al. 2014).

8.2.7.4 Prävention

Immungeschwächte Patienten sollten nicht nur vor der Transplantation, sondern auch nach erfolgter Transplantation und während Episoden von Leberenzymanomalien auf HEV-Antikörper und -RNA untersucht werden (De Keukeleire und Reynders 2015).

8.3 Adenovirus

8.3.1 Einführung

Das Adenovirus (ADV) ist ein ubiquitär vorkommendes, unbehülltes doppelsträngiges DNA-Virus.

Derzeit gibt es mehr als 100 Serotypen, die in sieben Untergruppen (A-G) eingeteilt werden (Lion 2019). Adenoviren sind vor allem bei Kindern verbreitet, treten aber auch bei Erwachsenen in der Transplantationspopulation immer häufiger auf.

8.3.2 Risikofaktoren

Das Adenovirus wird durch Aerosolisierung oder fäkal-orale Aufnahme verbreitet; ca. 80 % der Kinder im Alter von 1–5 Jahren sind seropositiv. Zu den Risikofaktoren gehören nicht übereinstimmende oder nicht verwandte Spender, akute GvHR und die Isolierung von ADV aus mehreren Stellen (Ljungman et al. 2003).

8.3.3 Präsentation

Bei gesunden Personen ist die Infektion selbstlimitierend. Sie verursacht Konjunktivitis und Infektionen der oberen Atemwege, der Harnwege oder des Magen-Darm-Trakts und bleibt nach der Exposition in den Lymphozyten latent. Chakrabarti et al. (2002) berichten über eine ADV-Inzidenz von 5–29 % nach allogener HSZT. Das Auftreten nach einer Transplantation kann mit lebensbedrohlichen klinischen Manifestationen, Multiorganversagen und Tod einhergehen (Lion 2019).

8.3.4 Diagnose

Proben, die aus Sekreten des Nasen-Rachen-Raums, des Rektums und der Hornhaut, Urin und nicht fixiertem Biopsiegewebe entnommen werden, können mittels PCR untersucht werden, um die Viruslast zu beurteilen. Eine leichte ADV-Infektion ist nicht mit einer hohen Mortalität verbunden. Diejenigen Patienten, die eine invasive Krankheit wie die ADV-Kolitis entwickeln, haben jedoch eine hohe Mortalitätsrate von 20–80 % (Robin et al. 2007).

8.3.5 Behandlung

Wenn möglich, sollte in einem ersten Schritt die immunsuppressive Therapie ausgeschlichen werden (Lion 2019). Cidofovir ist ein Monophosphatnukleotid-Analogon von Cytosin und wird als Erstlinientherapie eingesetzt. Cidofovir hemmt die virale DNA-Polymerase und hat eine geringe Bioverfügbarkeit, wobei 90 % des Medikaments

im Urin ausgeschieden werden. Die Patienten benötigen zum Schutz der Nephronen eine hohe Flüssigkeitszufuhr und orales Probenecid vor, während und nach der Behandlung mit Cidofovir.

8.4 Coronavirus

Coronaviren (CoVs) verursachen hauptsächlich enzootische Infektionen bei Vögeln und Säugetieren. In den letzten Jahrzehnten haben sich auch Menschen infiziert. 2003 kam es zu einem Ausbruch des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) mit 8000 Fällen und 700 Todesfällen. Im Jahr 2012 kam es in Saudi-Arabien zu einem Ausbruch des „Middle-East Respiratory Syndrome“ (MERS), das ebenfalls achthundert Todesfälle forderte. Beide Infektionen erwiesen sich als tödlich, wenn sie die Artenschranke überschritten und den Menschen infizierten (Schoeman und Fielding 2019).

Die Infektion beim Menschen verursacht Krankheiten in unterschiedlichem Ausmaß, von Infektionen der oberen bis zu den unteren Atemwegen, die zu Symptomen einer Erkältung, Bronchitis, Pneumonie und sogar SARS führen (Schoeman und Fielding 2019).

8.4.1 SARS-Cov-2-Virus

8.4.1.1 Einführung

Ein neues Coronavirus *SARS-CoV-2* wurde erstmals am 1. Dezember 2019 aus Wuhan in China gemeldet und verbreitete sich dann weltweit. Der Ausbruch stand möglicherweise mit einer zoonotischen Übertragung auf einem großen Meeresfrüchtemarkt in Verbindung und auch mit Fledermäusen, die Träger von SARS-Viren sind (Fei Zhou et al. 2020). Es ist der Erreger der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Orchard et al. 2021). Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) COVID-19 zur Pandemie (Generaldirektor der WHO 2020). Die meisten Länder verfügten Einschränkungen im Alltag (Ljungman et al. 2020).

8.4.1.2 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren gehören höheres Alter, Armut und die Zugehörigkeit zu schwarzen und asiatischen Minderheitengruppen. Komorbiditäten wie Fettleibigkeit, Diabetes, Krebs und schlecht beherrschtes Asthma wurden mit einem

erhöhten Sterberisiko in Verbindung gebracht (NHS England Green Book 2021).

8.4.1.3 Präsentation

Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch Atemwegs-aerosole und direkten menschlichen Kontakt sowie durch Infektionsträger. Es gibt ein breites klinisches Bild, das von asymptomatisch bis zum Tod reicht (Fei Zhou et al. 2020). Schätzungen der Grundreproduktionszahl [R] lagen anfänglich zwischen 2 und 3, bei einer neueren Schätzung lag sie bei bis zu 5,7 (Orchard et al. 2021). Um die Anzahl der Ansteckungen zu verringern, wurden weltweit Maßnahmen wie aktive Überwachung, physische Distanzierung, frühzeitige Quarantäne und die Ermittlung von Kontaktpersonen mit mehr oder weniger großer Wirkung eingesetzt, wobei die wirksamste Strategie darin bestand, die Ansteckung von vornherein zu vermeiden. Die Zeit von der Exposition bis zu den Symptomen reichte von 2 bis zu 14 Tagen (Ljungman et al. 2020).

8.4.1.4 Diagnose

Im Allgemeinen treten die Symptome innerhalb von 5 bis 6 Tagen (Inkubationszeit) nach der Exposition auf, obwohl etwa 20 % der Patienten während der gesamten Dauer der Infektion asymptomatisch bleiben (NHS England Green Book 2021). Bei Personen mit Symptomen, die auf COVID-19 hindeuten, ist gemäß den nationalen Richtlinien ein PCR-Test durchzuführen. Isolierung und die Verwendung von PSA sind erforderlich, bis das Testergebnis bekannt ist (Orchard et al. 2021). Viele Personen haben wahrscheinlich nur leichte Symptome und sind zum Zeitpunkt der Diagnose möglicherweise asymptomatisch. Zu den Symptomen gehören Husten und Fieber, Kopfschmerzen, Verlust des Geruchssinns, verstopfte Nase, Lethargie, Myalgie, Geschmacksstörungen, Halsschmerzen, Diarrhö, Erbrechen und Verwirrtheit.

8.4.1.5 Behandlung

Nach mehreren weltweiten Studien hat bisher kein antivirales Medikament nachweislich Auswirkungen auf die Sterberate. Eine geringere Mortalität wurde bei Patienten nachgewiesen, die Kortikosteroide erhielten (Ljungman et al. 2020). Von größter Bedeutung ist die unterstützende Behandlung durch das breitere multidisziplinäre Team.

Es gibt mehrere zugelassene Impfstoffe, die auf das S-Protein abzielen; zwei verwenden eine mRNA-Plattform (Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA-Impfstoff BNT162b2 bzw. Comirnaty® und Moderna mRNA-1273 COVID-19-Impfstoff bzw. Spikevax®) und zwei verwenden einen Adenovirusvektor (AstraZeneca COVID-19-Impfstoff/Vaxzevria® und COVID-19-Impfstoff Janssen Ad26 COV2-S [rekombinant]). Keine der Studien umfasste HSZT- oder CAR-T-Empfänger (BSBMT 2021).

NHS England arbeitet mit der „British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy“ (BSBMTCT) und dem Anthony Nolan Trust zusammen, um sicherzustellen, dass Personen, die eine HZT oder CAR-T erhalten haben, eine COVID-19-Wiederholungsimpfung angeboten wird. Bei Patienten, die eine HSZT oder CAR-T erhalten, gehen schützende Antikörper, die nach einer Exposition oder Impfung vor der Transplantation gebildet wurden, wahrscheinlich verloren, und es ist unklar, ob der Empfänger die Immunität des Spenders erwirbt. Die Wirkung früherer COVID-19-Impfungen ist vernachlässigbar, und es wird empfohlen, die Person erneut zu impfen, als hätte sie noch nie eine COVID-19-Impfung erhalten. Patienten, die ihre erste oder zweite Dosis innerhalb der 24 Monate nach erfolgter Transplantation erhalten haben, sollten – idealerweise mindestens 8 Wochen nach der zweiten Dosis – eine dritte Dosis zur Grundimmunisierung erhalten. Patienten, deren Transplantation mehr als 24 Monate zurückliegt, sollten frühestens 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung eine Auffrischungsdosis erhalten (EBMT 2021; NHS England Green Book 2021).

Im Dezember 2021 wurden zwei neue Mittel zur Behandlung von ambulanten Patienten mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern oder antiviralen Wirkstoffen für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren auf den Markt gebracht. Die Daten zeigten, dass Sotrovimab bei der Verabreichung an nicht stationär aufgenommene Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung und mindestens einem Risikofaktor zu einer relativen Reduktion des Risikos für Krankenhausaufnahme oder Tod um 85 % führte (Gupta et al. 2021). MOVE-OUT, eine Phase-III-Studie von Merck und Ridgeback (2021), zeigte auch eine Verringerung des relativen Risikos um 30 % für das zusammengesetzte primäre Ergebnis von Krankenhausaufnahme oder Tod bis Tag 29. Sotrovimab, ein neutralisierender mAb, der sowohl das

Eindringen des Virus in gesunde Zellen blockiert als auch infizierte Zellen beseitigt, wird intravenös (Einmaldosis von 500 mg) gegeben. Molnupiravir (800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage), eine antivirale Therapie, wird oral verabreicht, wenn Sotrovimab kontraindiziert oder nicht möglich ist. Einschlusskriterien sind eine innerhalb von 5 Tagen durch PCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, Auftreten von COVID-19-Symptomen innerhalb der letzten 5 Tage und Zugehörigkeit zur höchsten Risikogruppe. Diese Risikogruppe umfasst autologe, allogene und CAR-T-Patienten. Ausschlusskriterien sind, dass der Patient aufgrund seiner Infektion stationär behandelt werden muss oder dass ein neuer zusätzlicher Sauerstoffbedarf speziell für die Behandlung von COVID-19-Symptomen besteht. Kinder unter 12 Jahren und unter 40 kg sind ebenfalls ausgeschlossen (NHS England Green Book 2021).

8.4.1.6 Bedeutung für Pflegefachpersonen

Weltweit gibt es 43,5 Millionen Beschäftigte im Gesundheitswesen, von denen 2 Millionen Pflegefachpersonen sind (World Health Organisation 2020).

In der Pandemiezeit litten Mitarbeiter im Gesundheitswesen unter körperlichem und emotionalem Stress. Die Diagnose umfasste moralische Not (Turale et al. 2020), Angstzustände, Depression und posttraumatische Belastungsstörung (Morley et al. 2020). Diese Erkrankungen erforderten psychologische und emotionale Unterstützung. Darüber hinaus hat die Umverteilung von Personal den Grad der Verunsicherung erhöht, möglicherweise aufgrund der mangelnden Vertrautheit mit der neuen Rolle (Centers for Disease Control and Prevention 2020). Diese Faktoren können dazu führen, dass der natürliche Prozess der Trauer und des Verlusts unterdrückt wird, und langfristig kann ein schnellerer beruflicher Burn-out die Folge sein (Ayanian 2020).

Während dieses Zeitraums erklärt der Internationale Ethikkodex (International Code of Ethics, ICN 2012) für die Krankenpflege Folgendes:

Die Menschenrechte, einschließlich der kulturellen Rechte, das Recht auf Leben und freie Wahl, auf Würde und auf eine respektvolle Behandlung, werden geschützt (Turale et al. 2020)

Die Mitarbeiter im Gesundheitswesen versuchen, ihre Pflichten der Wohltätigkeit und Fürsorgepflicht gegenüber den Patienten mit ihren

Rechten und Pflichten in Einklang zu bringen, Unzulänglichkeiten in ihren Gesundheitssystemen anzugehen und sich und ihre Angehörigen zu schützen (Morley et al. 2020).

Auch die Personalausstattung ist während einer Pandemie von entscheidender Bedeutung. Da nicht genau vorhergesagt werden kann, wie viele Pflegefachpersonen erkranken werden oder unter Quarantäne gestellt werden müssen, muss die Personalausstattung kontextspezifisch und fließend sein. Es gibt jedoch nur sehr wenige Anhaltspunkte für eine optimale oder minimale Personalausstattung in den Vorbereitungsphasen, für die Triage oder für eine angemessene Krisenversorgung (Morley et al. 2020). Das Ergebnis für den Patienten steht in direktem Zusammenhang mit der Personalausstattung (Aiken 2011, 2017).

Die Gesundheitssysteme und die politischen Reaktionen auf COVID-19 entwickeln sich rasch; Pflegefachpersonen und andere Mitarbeiter im Gesundheitswesen spielen eine wichtige Rolle, indem sie mit multidisziplinären Teams einen proaktiven Ansatz verfolgen und sich an der Pandemieplanung innerhalb ihrer Gesundheitsorganisationen beteiligen. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass sich Pflegefachpersonen die Empfehlungen der Institutionen, Fachschulen, des Staates und der Regierung regelmäßig ansehen und befolgen. Maßnahmen sollten einer laufenden Überprüfung unterzogen werden, was die organisatorischen, lokalen, landesweiten und nationalen Richtlinien angeht (einschließlich Kriterien für COVID-19-Tests, Selbstisolation, räumliche Distanzierung, Quarantäne und persönliche Schutzausrüstung [PSA]) (Paterson et al. 2020; Tabelle 8.2).

Der Ausbruch der Pandemie hat viele auf organisatorischer Ebene unvorbereitet getroffen, aber trotzdem wurde die Versorgung der Patienten in dieser Zeit durch Umstrukturierung der Aktivitäten und Management der verfügbaren Ressourcen optimal gestaltet.

Es gibt viele Möglichkeiten, aus dieser Pandemie zu lernen, angefangen bei der Verbesserung der Pflegepraxis und dem Beitrag zur Politikgestaltung durch evidenzbasierte Forschung und Befähigungsstrategien. Wir „müssen auch besser verstehen, welche ethisch begründeten Erwartungen die Öffentlichkeit, Arbeitgeber und Mitarbeiter vernünftigerweise bei Notfällen im öffentlichen Gesundheitswesen an die Pflegefachpersonen haben können“. Pflegefachpersonen werden während dieser COVID-19-Pandemie, in Krankenhäusern, Kliniken, Pflegeheimen

Tabelle 8.2 PSA-Empfehlungen von Paterson et al. (2020)

Vorläufige Empfehlungen der Gesellschaft für onkologische Krankenpflege (Oncology Nursing Society, ONS) zur Verwendung von PSA bei der Pflege und Verabreichung gefährlicher Krebsmedikamente

PSA	ONS-Empfehlung	Vorläufige Empfehlung bei COVID-19
Kittel	Flüssigkeitsdichte Einwegprodukte	Normaler Einwegkittel (flüssigkeitsdicht) Stoffkittel (wird in der Wäscherei der Einrichtung gewaschen)*
Masken	Eine Maske mit Gesichts- und Augenschutz ist nur dann erforderlich, wenn Spritzer zu erwarten sind, und zum Reinigen von verschütteten Flüssigkeiten	N95-Masken sollten symptomatischen oder COVID-19-positiven Patienten vorbehalten sein bzw. bei gefährlichen Verschüttungen und Reinigungsarbeiten getragen werden
Augenschutz	Maske mit Augenschutz oder Schutzbrille, wenn Spritzer zu erwarten sind, und zum Reinigen von verschütteten Flüssigkeiten	Gebälse-Atemschutzgeräte (Powered Air Purifying Respirators, PAPRs) Vollgesichtsmasken oder PAPRS
Handschuhe	Chemotherapie-geprüfte Doppelhandschuhe	Chemotherapie-geprüfte Einfach-Handschuhe, Standard-Untersuchungshandschuhe doppelt oder Standard-Untersuchungshandschuhe einfach
Schuhüberzieher	Nur in Aufbereitungsbereichen	Washbare Schuhe nur für die Arbeit
Sicherer Umgang mit NIOSH-Medikamenten (National Institute for Occupational Safety and Health [US-amerikanische Bundesbehörde für arbeitsmedizinische Forschung])	Flüssigkeitsdichte Kittel und doppelte Chemotherapie-Handschuhe (einmalige Anwendung zum Aufhängen oder Abnehmen der Chemotherapie)	Verwenden Sie einen Kittel pro Patient – hängen Sie den Kittel zwischen den Einsätzen mit der Innenseite nach außen in die Nähe des Patienten und abseits von Oberflächen auf Eine dedizierte Pflegefachperson führt das Abhängen bzw. Entfernen der Chemotherapie durch Verwenden Sie nur Handschuhe (keinen Kittel) für Medikamente mit geringerem Risiko

* Zur Infektionskontrolle und für nicht gefährliche Arzneimittel.

Nachdruck aus „Seminars in Oncology Nursing“, Band 36, Ausgabe 3, C. Paterson, et al. Oncology Nursing During a Pandemic: Critical Reflections in the Context of COVID-19, 151028, Copyright 2020, mit Genehmigung von Elsevier

und Gemeinden auf der ganzen Welt sowie über Grenzen und Kulturen hinweg weiterhin großen moralischen Mut und eine hohe Belastbarkeit benötigen (Turale et al. 2020).

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Textes ist SARS-CoV-2 nach wie vor ein großes Problem. Alle Patienten werden vor der Aufnahme untersucht, wobei die genauen Fristen in den einzelnen Ländern unterschiedlich sein können. Wenn ein Patient PCR-positiv ist, wird die Transplantation verschoben, auch wenn er keine Symptome aufweist. In der Allgemeinbevölkerung gilt man 10 Tage nach der Infektion als nicht infektiös. Die Empfehlungen der Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention in den USA (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) deuten darauf hin, dass Patienten auch nach mehr als 20 Tagen noch replikationskompetentes SARS-CoV-2 produzieren können, und empfehlen eine testbasierte Strategie für den Umgang mit SARS-CoV-2. Diese beinhaltet zwei negative Tests im Abstand von mindestens 24 Stunden, nachdem die Person seit mindestens 24 Stunden symptomfrei ist, und Verbesserung anderer Symptome. Wenn ein Patient über 30 Tage hinaus anhaltend PCR-positiv ist, sind zusätzliche Tests in Erwägung zu ziehen (EBMT 2021).

8.5 Atemwegskomplikationen

Lungenkomplikationen sind eine der Hauptursachen für Komplikationen und Todesfälle nach der Transplantation bei HSZT-Empfängern (Alsharif 2009; Roychowdhury et al. 2005). Lungenkom-

plicationen nach erfolgter Transplantation werden entweder als infektiös oder nicht infektiös eingestuft. Die Komplikationsrate ist bei Empfängern autologer Transplantate deutlich niedriger als bei Empfängern allogener Transplantate. Der Grund dafür ist das fehlende Risiko einer GvHR bei autologen Transplantationen, die seltene Verwendung von immunsuppressiven Medikamenten wie Ciclosporin oder Tacrolimus und eine Konditionierung ohne Strahlentherapie (Ho et al. 2001; Kotloff et al. 2004). Zu den Methoden, die medizinische Fachkräfte verwenden können, um die Patientenergebnisse bei autologen und allogenen Transplantationen zu verbessern, gehören die Schärfung des klinischen Bewusstseins, die Verbesserung der Diagnostik, die Verkürzung der Zeit bis zum medizinischen Eingriff und die Fortsetzung der multidisziplinären Forschung (Stephens 2013). Das Spektrum der pulmonalen Komplikationen bei Transplantatempfängern wird sich weiter verändern, was zum Teil auf die raschen Fortschritte in der unterstützenden Behandlung, das zunehmende Alter der Transplantatempfänger, neue antivirale und antimykotische Wirkstoffe und den zunehmenden Einsatz von prophylaktischen Breitbandantibiotika nach der Transplantation zurückzuführen ist (Sharma et al. 2005). Der eigentliche Schlüssel zur Senkung der Morbidität und Mortalität bei erwachsenen und pädiatrischen HSZT-Patienten liegt jedoch in wirksamen Diagnoseverfahren (Stephens 2013).

Lungeninfektionen sind die Hauptursache für infektiöse Morbidität nach einer HSZT und wurden bei den meisten Empfängern festgestellt, die Mortalitätsrate liegt bei 20 % (Cooke et al.

Tag 0 bis Tag 30	
Infektionen und Komplikationen im Zusammenhang mit dem Konditionierungsregime und Neutropenie	Lungenödem Pleuraerguss Transfusionsbedingte akute Lungenschädigung Idiopathisches Pneumonie-Syndrom Engraftment-Syndrom Diffuse alveoläre Blutung Aspergillose Candidämie (<i>Candida</i> -Sepsis) and Candidose (allgemeine <i>Candida</i> -Infektionen) Atemwegsviren – respiratorisches Synzytialvirus, Parainfluenza, Influenza Bakteriämien gastrointestinalen Ursprungs Infektionen durch zentrale Venenkatheter Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) Chemotherapie-bedingte Lungentoxizität
Tag 31 bis Tag 100	
Klassische opportunistische Infektionen und Komplikationen	Lungenvenenverschluss (aufgrund eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms der Leber) Diffuse alveoläre Hämorrhagie Zytomegalievirus Aspergillose <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonie Atemwegsviren – Respiratorisches Synzytialvirus, Parainfluenza, Influenza Toxoplasmose ARDS idiopathisches Pneumonie-Syndrom Chemotherapie-bedingte Lungentoxizität
Über Tag 100 hinaus	
Infektionen durch kapseltragende Organismen	Aspergillose Atemwegsviren – Respiratorisches Synzytialvirus, Parainfluenza, Influenza Varicella-Zoster-Virus Zytomegalievirus <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonie lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation Pneumonie ARDS Bronchiolitis obliterans Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie Chemotherapie-bedingte Lungentoxizität

2008; Zuccotti et al. 2005). Die Hauptursache für Infektionen sind der stark geschwächte Immunstatus der Patienten aufgrund des Krankheitsverlaufs (bösartig oder nicht bösartig), der Konditionierungsregime (nicht myeloablativ und myeloablativ) und der immunsuppressiven Prophylaxe zur Verhinderung und Behandlung der GvHR. Eine Studie von Escuissato et al. (2005) untersuchte CT-Befunde von Transplantationspatienten und stellte fest, dass Virusinfektionen (51 %) bei Empfängern nach der Transplantation am häufigsten auftraten, gefolgt von bakteriellen Infektionen (23 %), Pilzinfektionen (19 %) und Protozoeninfektionen (weniger als 1 %). In 5 % der untersuchten Fälle hatten die Patienten zwei oder mehr Infektionserreger gleichzeitig.

8.5.1 Typischer Beginn von pulmonalen Komplikationen nach einer Stammzellentransplantation

Typischer Beginn von pulmonalen Komplikationen nach HSZT, unterteilt in drei Stadien, basierend auf Informationen von Antin und Raley (2009) Camus und Costabel (2005), Coomes et al. (2010), Polovich et al. (2009) und Soubani und Pandya (2010)

8.5.2 Diagnostik

Die Diagnoseverfahren für Lungenkrankheiten bei HZT-Patienten sind ähnlich wie bei Nicht-Transplantationspatienten. Die Röntgenaufnahme des Brustkorbs und die Computertomographie (CT) des Brustkorbs bleiben die beliebtesten und weniger invasiven Optionen. CTs sind besonders nützlich im Vergleich zu zweidimensionalen Röntgenaufnahmen, da sie akute und chronische Veränderungen im Lungenparenchym darstellen können. Bei der Computertomographie der Atemwege werden Querschnitte des Lungengewebes mit Hilfe einer Hochfrequenzrekonstruktion während der Ein- und Ausatmung aufgenommen (Stephens 2013).

Veränderungen wie Knötchen, „weiße Flecken“ und ein „glasiges“ Erscheinungsbild signalisieren dem Arzt und dem radiologischen Personal, dass eine zusätzliche Diagnostik in Betracht gezogen werden sollte (Truong et al. 2010). Dies

Tabelle 8.3 Andere Viren, die Infektionen bei Allo-HZT-Patienten verursachen

Rhinovirus	Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt, da es an Wirkstoffen und randomisierten kontrollierten klinischen Studien (randomized controlled clinical trials, RCT) mangelt
Influenza	Oseltamivir +/- Zanamivir (In der Forschung und in einigen wenigen europäischen Regionen werden Peramivir und Favipiravir in Form intravenös angewendet.)
Respiratorisches Synzytialvirus	Ribavirin (in der Forschung und in Europa wird Palivizumab angewendet)
Parainfluenza	Ribavirin +/- IVIg in einigen Zentren
Metapneumovirus	Ribavirin +/- IVIg in einigen Zentren
Coronavirus	Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt, da es an Wirkstoffen und randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) mangelt
Bocavirus	Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt, da es an Wirkstoffen und randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) mangelt

könnte die Entnahme von Sputumproben, Bronchoskopie mit oder ohne bronchoalveoläre Lavage (BAL), offene Lungenbiopsie und Nadelbiopsie umfassen (Kaplan et al. 2011; Truong et al. 2010).

Sputumproben können von Pflegefachpersonen, Ärzten oder Atemtherapeuten gemäß den Protokollen des Transplantationsprogramms entnommen werden. Der Nachweis von Atemwegsviren hängt in hohem Maße von der Art der entnommenen Probe, dem Zeitpunkt der Entnahme nach dem Auftreten der klinischen Symptome, dem Alter des Patienten und dem Transport und der Lagerung der Probe vor der Untersuchung ab. Für den Test eignen sich verschiedene Proben der oberen Atemwege, einschließlich nasopharyngealer Spülungen (NP), NP-Aspirate und NP-Abstriche in Virustransportmedien (Specter 2009; Storch 2000). Das Abhusten am frühen Morgen oder nach einem Beatmungsvorgang kann für den Patienten am einfachsten sein, da sich zu diesen Zeiten auf natürliche Weise Sekrete ansammeln. Für eine adäquate Laboranalyse werden normalerweise etwa 15 ml Sputum benötigt (Murray et al. 2010). Sputum kann auch während einer Bronchoskopie entnommen werden. In einigen Fällen wird während der Bronchoskopie eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt. Bei der BAL wird Flüssigkeit (in der Regel eine sterile normale Kochsalzlösung) in einen bestimmten Bereich der unteren Atem-

wege gespült und dann sofort über das Bronchoskop in einen sterilen Probenbehälter abgesaugt. BAL ermöglicht die Erkennung und Charakterisierung mehrerer respiratorischer Pathogene, einschließlich viraler, fungaler und bakterieller Erreger, und gilt als wichtiger Diagnoseansatz für *Pneumocystis carinii* (jetzt bezeichnet als *Pneumocystis jirovecii*)-Pneumonie (PJP) (Forsslöw et al. 2010). Bei Patienten mit fokalen pulmonalen Läsionen, Aspergillose oder pulmonaler GvHR gilt die Feinnadelaspirationsbiopsie als diagnostische Erstlinienmethode (Gupta et al. 2021).

Bei den Patienten nach einer Allo-HZT gibt es weitere häufige Viren, die Infektionen verursachen (aufgeführt in Tabelle 8.3), die zu schwerwiegenden Erkrankungen und letztendlich zu einem Krankenhausaufenthalt führen können. In vielen Zentren werden diese in einem PCR-Panel nachgewiesen, wenn Patienten mit Schnupfen- oder Atemwegssymptomen untersucht werden. Oft sind nur wenige Behandlungen verfügbar, und es fehlt an belastbaren Daten, die den Einsatz unterstützen.

8.6 Bakterielle Infektionen

8.6.1 Grampositive und gramnegative Bakterien

In der ersten Phase nach einer Allo-HZT gibt es zwei Hauptquellen für bakterielle Infektionen: endogene gastrointestinale Flora (vorwiegend gramnegativ) und Gefäßkatheter (vorwiegend grampositiv).

Im Frühstadium spielen die antibakterielle Prophylaxe sowie Händewaschen und Mundhygiene eine sehr wichtige Rolle.

Die empfohlenen Strategien zur Vermeidung einer pflegebedingten Übertragung von Bakterien sind eine schnelle laborbasierte Identifizierung, die Einhaltung von Kontaktschutzmaßnahmen und eine strenge Händehygiene. Zu den teureren Ansätzen gehören spezielle Geräte und Mitarbeiter.

Bakterielle Infektionen treten am häufigsten im ersten Monat auf, können aber jederzeit auftreten. Sowohl gramnegative als auch grampositive Organismen können eine Pneumonie verursachen und sind bei HTZ-Empfängern mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden (Tripathi und Sapa 2021). Die häufigsten

Tabelle 8.4 Merkmale der Bakterien

	Grampositiv / Gramnegativ	MDRO (J/N)	Hauptmerkmale
Enterokokken	Grampositiv	J	Teil der normalen gastrointestinalen Flora. Infektionen sind in der Regel nosokomial und treten meist als invasive Infektionen in der Zeit unmittelbar nach der Transplantation auf.
Vancomycinresistente Enterokokken (VRE)	Grampositiv	J	VRE sind die vorherrschenden Organismen, die bei HSZT-Empfängern Bakteriämien vor dem Engraftment verursachen. Zu den Maßnahmen der Infektionskontrolle sollten Kontaktschutzmaßnahmen und die Notwendigkeit aktiver Überwachungstests gehören (Kamar et al. 2014). Kontaktisolation kann mit Angstzuständen und Depressionen bei diesen Patienten verbunden sein (Alanio et al. 2016).
Koagulasenegative Staphylokokken (KNS)	Grampositiv	N	Sie gehören zur Familie der Micrococcaceae, und Patienten mit ZVK sind besonders anfällig für KNS-Infektionen.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Grampositiv	J	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) und Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> (MRSA) sind Hauptursachen von Infektionen nach Transplantationen (Garzoni 2009).
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Grampositiv	J	<i>S. aureus</i> -Stamm mit Methicillinresistenz Er verursacht Hautläsionen, Osteomyelitis, Endokarditis und Furunkulose HSZT-Zentren sollten strenge Praktiken zur Infektionskontrolle einhalten: Händewaschen, Kontaktschutzmaßnahmen. MRSA wird tatsächlich durch einen infizierten oder kolonisierten Patienten oder durch einen infizierten oder kolonisierten Mitarbeiter im Gesundheitswesen übertragen.
<i>Streptococcus viridans</i>	Grampositiv	N	Teil der normalen Mikroflora, hauptsächlich in der Mundhöhle, aber auch in den oberen Atemwegen, im Magen-Darm-Trakt und im weiblichen Genitaltrakt zu finden. Septikämie ist die häufigste Manifestation bei Empfängern von Knochenmarktransplantationen (Ihendyane et al. 2004).
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Grampositiv	N	Verursacht signifikante Morbidität und Mortalität in allen Altersgruppen Es handelt sich um eine in der Öffentlichkeit erworbene Infektion, die Monate oder Jahre nach der Transplantation als Meningitis oder fulminante Sepsis auftritt.
Enterobakterien	Gramnegativ		Darmbesiedler, die in zwei Gruppen unterteilt sind: Lactose-positive und Lactose-negative Keime.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gramnegativ	N	Besiedlung des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Nasopharynx. <i>K. pneumoniae</i> ist ein bekannter „Sammler“ von Multiresistenzmechanismen wie den „Carbapenemase“ (Tzouveleakis et al. 2012).
Carbapenemase-bildende <i>Klebsiella pneumoniae</i> (CP-kp)	Gramnegativ	J	Sie entwickeln sich bei immunsupprimierten Patienten und stellen eine Herausforderung in Bezug auf Ergebnisse und Behandlung dar (Girmenia et al. 2019). Weitere Informationen finden Sie in der CDC-Richtlinie https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html .
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gramnegativ	J	Hat global die Fähigkeit, Resistenz gegen alle traditionell wirksamen Wirkstoffe zu erwerben. Patient mit schwerer gastrointestinaler Kolonisierung als wichtiges Reservoir für endogene Infektionen sowie als Quelle der horizontalen Übertragung auf andere Patienten; bei Patienten mit hämatologischen Malignomen tritt die enterische Kolonisierung durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> typischerweise nach Chemotherapie auf.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gramnegativ	N	Hat die Fähigkeit, auf trockenen und unbelebten Oberflächen für lange Zeit zu überleben. Es kann gegen viele antibakterielle Medikamente resistent sein. Um diesen Bakterien vorzubeugen, ist es wichtig, die häufigen Kontaminationsquellen zu identifizieren und zu beseitigen, die Kontaktisolation und die Händehygiene zu optimieren (Lin et al. 2014).
<i>Clostridium difficile</i>	Gramnegativ	J	Hauptsymptom der <i>C. difficile</i> -Infektion (CDI) ist Diarrhö Risikofaktoren für CDI sind Exposition gegenüber Breitbandantibiotika, Ganzkörperbestrahlung, lange Krankenhausaufenthalte, immungeschwächter Zustand, höheres Alter und Reizung der Darmschleimhaut durch Chemotherapeutika (Gu et al. 2015). Der Umgang mit diesen Bakterien erfordert besondere Aufmerksamkeit, worauf im Abschnitt „Management der Infektionskontrolle“ hingewiesen wird Die Erstlinienbehandlung erfolgt mit oralem Metronidazol und/oder Vancomycin (Kamboj und Shah 2019).

sind *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, koagulasenegativer *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* und *Enterococcus*. Auch das Risiko von *Mykoplasmen*- und Chlamydieninfektionen muss beachtet werden, obwohl diese Organismen durch die übliche Verwendung von Fluorchinolonen empirisch behandelt werden können. Andere Ursachen einer späten Pneumonie, die nicht übersehen werden sollten, sind *Nocardia*, *Listeria* und *Actinomyces*.

Die Gruppe der Enterokokken sind grampositive Aerobier und umfassen Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Koagulasenegative Staphylokokken (KNS), *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus viridans* und *Streptococcus pneumoniae*. Dies sind fakultative Anaerobier, die mikroskopisch als Einzelpaare und kurze Ketten gesehen werden und Teil der normalen gastrointestinalen Flora sind. Bei Transplantatempfängern sind Enterokokkeninfektionen in der Regel nosokomial und treten im Allgemeinen als invasive Infektionen in der unmittelbaren Zeit nach der Transplantation auf, meist als Folge einer endogenen grampositiven Translokation.

Multiresistente Organismen (*Multi-drug Resistant Organisms*, MDRO) sind Organismen, die gegen antibakterielle Substanzen resistent sind, und stellen ein neues Problem im öffentlichen Gesundheitswesen dar. Resistente *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Bakteriämie und Carbapenemase-bildende *K. pneumoniae* (KPC) sind in hämatologischen Populationen verbreitet. Die Zahl der vancomycinresistenten Enterokokken, die für bis zu 41 % aller grampositiven Bakteriämien verantwortlich sind, nimmt zu (Trubiano et al. 2013).

2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation, dass die antimikrobielle Resistenz eine weltweite Bedrohung darstellt, die dringende Maßnahmen erfordert.

Tabelle 8.4 beschreibt die Hauptmerkmale für jedes genannte Bakterium, ob es sich um einen grampositiven oder gramnegativen Organismus handelt und ob es als MDRO klassifiziert ist.

8.7 Management der Infektionskontrolle

Nach Weston (2013).

8.7.1 Isolierung

- Im Falle der Bestätigung eines *Clostridium difficile* (CD)-Toxin-positiven und MDRO-positiven Ergebnisses bei einem Patienten mit Diarrhö, der nicht bereits isoliert ist, muss der Patient in ein Einzelzimmer mit Toilette oder dedizierter Nachttoilette verlegt werden.
- An der Tür muss ein Isolationshinweis angebracht werden.
- Die Pflegefachperson, die den Patienten betreut, sollte das Team für Infektionskontrolle informieren.
- Die Isolierung kann aufgehoben werden, wenn der Patient 48 Std. asymptomatisch war und „normalen“ Stuhl ausscheidet.

8.7.2 Ausrüstung und Reinigung

- Es muss spezielle dedizierte Patientenausrüstung verwendet werden, einschließlich Einweg-Blutdruckmanschetten und Tourniquets.
- Fußböden, Nachttoiletten, Toiletten und Bettgestelle werden am stärksten durch Fäkalien kontaminiert; es ist wichtig, dass die Umgebung auf der Station nicht überladen ist, um eine gründliche und effektive Reinigung der Station zu ermöglichen.
- Bei der Entlassung oder Verlegung des Patienten ist es wichtig, dass eine gründliche Reinigung des Zimmers mit 1000 ppm verfügbarem Chlor und/oder einem sporiziden Mittel durchgeführt wird.

8.7.3 Händehygiene

- Der Patient sollte bei der Händehygiene nach dem Toilettengang oder nach der Nutzung der Nachttoilette und vor dem Essen unterstützt werden, wenn er nicht in der Lage ist, sich selbst die Hände zu waschen.
- Mitarbeiter des Gesundheitswesens müssen sich nach dem Kontakt mit dem Patienten oder seiner Umgebung die Hände mit Wasser und Seife waschen. Alkoholhaltige Handreinigungsmittel oder Gele sind gegen *Clostridium difficile*-Sporen und MDRO nicht wirksam.

8.7.4 Persönliche Schutzausrüstung (PSA)

- Handschuhe und Schürze vor Betreten des Patientenzimmers anziehen.
- Schürze und Handschuhe vor Verlassen des Patientenzimmers ausziehen.
- Die Hände müssen vor dem Anziehen und nach dem Ausziehen der Handschuhe dekontaminiert werden.
- Stellen Sie sicher, dass alle Mitarbeiter im Gesundheitswesen und Besucher die PSA ordnungsgemäß tragen und entsorgen.

8.7.5 Abfall und Bettwäsche

- Alle klinischen Abfälle und Wäsche, einschließlich Bettwäsche und, falls vorhanden, Vorhänge, sind als kontaminiert zu betrachten und entsprechend zu behandeln.

8.7.6 Verlegung von Patienten

- Patienten mit CD und MDRO sollten nicht auf andere Stationen im Krankenhaus verlegt werden, außer zu Isolationszwecken oder wenn sie eine spezialisierte Versorgung auf einer anderen Station benötigen.
- Wenn Patienten für wichtige Untersuchungen in die Abteilungen müssen, ist die Pflegefachperson, die den Patienten betreut, dafür verantwortlich, den Empfangsbereich im Voraus über den CD-positiven Status des Patienten zu informieren. Wenn möglich, sollten symptomatische Patienten am Ende des Arbeitstages untersucht werden und erst geholt werden, wenn die Abteilung bereit ist, sie zu untersuchen; es sollte vermieden werden, sie in einem Wartebereich mit anderen Patienten zu lassen.
- Es ist bekannt, dass CD-Sporen die Umgebung kontaminieren, resistent gegen Standarddesinfektionsmittel sind und über längere Zeit auf trockenen Oberflächen überleben können. 10%ige Bleichelösungen sind sporizid und sollten bei Ausbrüchen zur Dekontamination der Umgebung verwendet werden.

Die Kombination aus strenger Händehygiene und Kontaktschutzmaßnahmen (Handschuhe und Schürze) reduziert die Inzidenz von CD signifikant (Dubberke und Riddle 2009).

Weitere Behandlungen bei rezidivierender CDI sind Fidaxomicin, Probiotika, intravenöses Immunglobulin und Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT).

8.8 Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

Die Darmmikrobiota ist eine komplexe Gemeinschaft von Mikroorganismen, die den Verdauungstrakt besiedeln. In den letzten zehn Jahren hat die fäkale Mikrobiota-Transplantation an Bedeutung gewonnen (Gomaa 2020).

Die Behandlung mit der fäkalen Mikrobiota-Therapie erfolgt durch eine Technik, bei der frischer Stuhl von einem gesunden Spender in den Magen-Darm-Trakt übertragen wird.

Insbesondere die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) hat sich als eine bemerkenswert erfolgreiche Behandlung für wiederkehrende *Clostridioides difficile*-Infektionen erwiesen, die mit Antibiotika allein nicht geheilt werden können (Khoruts et al. 2021).

8.9 Pilzinfektionen

Invasive Pilzkrankungen sind ein großes Hindernis für Patienten nach erfolgter Transplantation und eine Hauptursache für pulmonale Mortalität (Ji et al. 2011). Die Patienten sind zu verschiedenen Zeitpunkten gefährdet. In der neutropenen Phase vor dem Engraftment, insbesondere wenn sie an oraler Mukositis leiden und die Schleimhautbarriere beeinträchtigt ist. Während des Engraftments, wenn die T-Zell-Immunität noch nicht wiederhergestellt ist, und später, wenn gleichzeitig eine chronische GvHR vorliegt, die zu einer Verzögerung der Immunrestitution führt. *Aspergillus* ist unter den Pilzen die häufigste und virulenteste Ursache von Pneumonie nach einer HZT (Blaes et al. 2009; Wilson et al. 2009). Andere Pilzinfektionen der Atemwege bei Patienten nach einer HZT, insbesondere bei Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhalten, umfassen *Malassezia*, *Zygomycetes* und *Candida*-Arten (Wilson et al. 2009). Zu den Symptomen können Fieber, pleuritische Brustschmerzen und Dyspnoe gehören.

8.9.1 Diagnose

- Die Bildgebung zeigt Knötchen oder kavitätäre Infiltrate.
- Der klassische „Halo“ kann auf einem Thorax-CT zu sehen sein, aber Bildgebung ist möglicherweise nicht hilfreich.
- BAL kann nützlich sein.
- Galactomannan- und Beta-Glucan-Tests können hilfreich sein, sind aber nicht immer aussagekräftig.

8.10 Mykobakterien

Ein PPD-Test (purified protein derivative, gereinigtes Proteinderivat) ist nach einer allogenen Stammzellentransplantation oft nicht hilfreich, weil die verzögerte Immunreaktion unterdrückt wird. Daher tritt wahrscheinlich keine Hautreaktion auf PPD auf.

8.10.1 Diagnose

Kultivierte Sputumprobe/BAL, verschiedene indirekte Testverfahren wie QuantiFERON®-Tb-Gold sind hilfreich.

8.11 Pneumocystis jirovecii

8.11.1 Einführung

Pneumocystis jirovecii (PJP) ist ein atypischer Pilz, der bei immungeschwächten Patienten eine schwere Pneumonie verursacht. Ursprünglich den Protozoen zugeordnet und 1988 als Pilz neu klassifiziert, kann *Pneumocystis* nicht in Kulturen vermehrt werden, und es gibt nur wenige Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit PJP-Pneumonie. Die Krankheit ist allgegenwärtig, und im Alter von 2 Jahren ist fast jeder seropositiv (Thomas und Limper 2004).

8.11.2 Risikofaktoren

Es wird empfohlen, dass alle Allo-Transplantat-Patienten mindestens 6 Monate lang und unter Immunsuppression bis zu 1 Jahr oder länger eine aus der Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) bestehende, angemessene

Prophylaxe gegen PJP erhalten, da die Inzidenz der Infektionen dadurch auf etwa 5 % gesenkt werden konnte (Castro et al. 2005). Die Prophylaxe beginnt in der Regel zum Zeitpunkt des Engraftments oder bei der Entlassung, da TMP-SMX eine Verzögerung des Engraftments verursachen kann.

Wenn der Patient eine Überempfindlichkeit gegenüber TMP-SMX entwickelt, sind Pentamidin-Vernebler, Atovaquon und orales Dapson Alternativen. (Gea-Banacloch et al. 2009).

8.11.3 Präsentation

PJP-Patienten zeigen Symptome wie schleichend einsetzende Atemnot, niedriges Fieber und unproduktiven Husten. Die Auskultation ist unauffällig. Dies kann sich jedoch mit dem Einsetzen einer Hypoxie, die eine Aufnahme in eine Intensivstation erfordert, rasch ändern. Im Röntgenthorax zeigen sich bilaterale perihilare interstitielle Infiltrate, die mit fortschreitender Erkrankung zunehmend homogener und diffuser werden. Die Computertomographie (CT) zeigt eine umfangreiche Milchglatrübung oder zystische Läsionen (Thomas und Limper 2004).

8.11.4 Diagnose

Eine schnelle Diagnose und Behandlung sind erforderlich, wobei der prophylaktische Schutz eingehalten werden muss. Die Diagnose sollte sich nicht nur auf klinische Kriterien oder Bildgebung verlassen. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Kultivierung von Proben wird die Diagnose einer PJP durch mikroskopische Untersuchung von Sputum oder bronchoalveolärer Flüssigkeit oder durch PCR gestellt (Alanio et al. 2016).

8.11.5 Behandlung

Die Behandlung erfolgt mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol und der Gabe von systemischen Steroiden, um die entzündlichen Prozesse in den Lungen zu reduzieren. Für diejenigen, die Trimethoprim-Sulfamethoxazol nicht vertragen, ist Atovaquon oder eine Kombination von Clindamycin mit Primaquin zur Anwendung zugelassen (Chen et al. 2003; Alanio et al. 2016).

Tabelle 8.5 Standardvorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle (<https://www.dhs.wisconsin.gov/ic/precautions.htm>)

Standardvorsichtsmaßnahmen	Standardvorsichtsmaßnahmen sind eine Reihe von Praktiken zur Infektionskontrolle, die dazu dienen, die Übertragung von Krankheiten durch Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten, nicht intakter Haut (einschließlich Hautausschlägen) und Schleimhäuten zu verhindern. Diese Maßnahmen sind bei der Betreuung aller Personen anzuwenden, unabhängig davon, ob sie infektiös oder symptomatisch erscheinen oder nicht.
Händehygiene	Händehygiene bezieht sich sowohl auf das Waschen der Hände mit normaler oder antibakterieller Seife und Wasser als auch auf die Verwendung von Alkoholgel zur Desinfektion. Wenn die Hände nicht sichtbar verschmutzt sind, ist Alkoholgel die bevorzugte Methode der Händehygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten.
Persönliche Schutzausrüstung (PSA)	Eine PSA umfasst Dinge wie Handschuhe, Kittel, Masken, Atemschutzmasken und Augenschutz, die verwendet werden, um Barrieren zu schaffen, die die Haut, Kleidung, Schleimhäute und die Atemwege vor Infektionserregern schützen. PSA wird als letztes Mittel eingesetzt, wenn Arbeitsverfahren und technische Kontrollen allein die Exposition der Mitarbeiter nicht ausschließen können. Was davon getragen wird, hängt von der Art der Interaktion zwischen Mitarbeiter und Patienten und den wahrscheinlichen Arten und Weisen der Krankheitsübertragung ab. Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie Blut, Körperflüssigkeiten, nicht-intakte Haut, Schleimhäute und kontaminierte Gegenstände berühren müssen. Bei Tätigkeiten, die mit einem Gefäßzugang zu tun haben, z. B. bei der Durchführung einer Blutabnahme, müssen immer Handschuhe getragen werden. Tragen Sie eine chirurgische Maske und eine Schutzbrille oder einen Gesichtsschutz, wenn die begründete Möglichkeit besteht, dass Blut oder Körperflüssigkeiten in die Augen, den Mund oder die Nase gespritzt oder gesprüht werden können. Tragen Sie einen Kittel, wenn Haut oder Kleidung mit Blut oder Körperflüssigkeiten in Berührung kommen können. Legen Sie die PSA sofort nach Gebrauch ab und waschen Sie sich die Hände. Es ist wichtig, die PSA in der richtigen Reihenfolge abzulegen, um eine Kontamination von Haut oder Kleidung zu vermeiden.
Prävention von Nadelstichen und Verletzungen durch scharfe Gegenstände	Der sichere Umgang mit Nadeln und anderen scharfen Gegenständen ist ein Bestandteil der Standardvorsichtsmaßnahmen, mit denen verhindert werden soll, dass Mitarbeiter des Gesundheitswesens mit durch Blut übertragbaren Krankheitserregern in Kontakt kommen. Das US-amerikanische Gesetz zur Sicherheit und Prävention von Nadelstichverletzungen (Needlestick Safety and Prevention Act) (externer Link) schreibt die Verwendung von scharfen/spitzen Instrumenten mit technischen Sicherheitsvorrichtungen vor, wenn geeignete Vorrichtungen vorhanden sind.
Reinigung und Desinfektion	Bereiche der Patientenbetreuung, allgemeine Wartebereiche und andere Bereiche, in denen sich potenziell kontaminierte Oberflächen oder Gegenstände befinden, die häufig von Mitarbeitern und Patienten berührt werden (Türklinken, Waschbecken, Toiletten und andere Oberflächen und Gegenstände, die sich in unmittelbarer Nähe von Patienten befinden), sollten routinemäßig mit EPA-registrierten Desinfektionsmitteln gereinigt werden, wobei die Anweisungen des Herstellers zu Menge, Verdünnung und Einwirkzeit zu beachten sind.
Atemwegshygiene (Hustenetikette)	Patienten in Wartezimmern oder anderen Gemeinschaftsbereichen können Infektionen auf andere Personen im selben Bereich oder auf Mitarbeiter übertragen. Maßnahmen zur Vermeidung der Verbreitung von Atemwegssekreten sollten gefördert werden, um die Übertragung von Atemwegserkrankungen zu verhindern. Zu den Elementen der Atemwegshygiene und der Hustenetikette gehören: Nase/Mund beim Husten oder Niesen mit einem Taschentuch bedecken oder die Ellenbogenbeuge verwenden, um Atemtröpfchen zurückzuhalten Verwendung von Taschentüchern zur Aufnahme von Atemwegssekreten und Entsorgung in den nächstgelegenen Abfallbehältern nach Gebrauch Händehygiene (Händewaschen mit nicht-antimikrobieller Seife und Wasser, Händedesinfektion auf Alkoholbasis oder antiseptisches Händewaschmittel) unmittelbar nach Kontakt mit Atemwegssekreten und kontaminierten Gegenständen/Materialien Aufforderung an Patienten mit Symptomen einer Atemwegserkrankung, eine chirurgische Maske zu tragen, während sie in Gemeinschaftsbereichen warten, oder sofortige Unterbringung in Untersuchungsräumen oder von anderen Personen getrennten Bereichen. Bereitstellung von Taschentüchern und berührungsfreien Behältern für die Entsorgung von benutzten Taschentüchern Abstand zwischen den Sitzgelegenheiten in den Wartebereichen von mindestens einem Meter, um den engen Kontakt zwischen den Personen in diesen Bereichen zu minimieren In den Warte- und anderen Gemeinschaftsbereichen der örtlichen Gesundheitseinrichtungen sollten Taschentücher, Papierkörbe, Alkoholgel und chirurgische Masken zur Verfügung stehen. Bringen Sie Schilder zur Hustenetikette (externer Link) da an, wo Menschen sie sehen können
Abfallentsorgung	
Sichere Injektionspraktiken	Ausbrüche von Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektionen in US-amerikanischen ambulanten Pflegeeinrichtungen haben dazu geführt, dass sichere Injektionspraktiken wieder in den Vordergrund rücken müssen. Alle medizinischen Fachkräfte, die Injektionen verabreichen, sollten die Empfehlungen der CDC strikt befolgen.

8.12 KMT, Infektion und Infektionskontrolle

8.12.1 Einführung

Eine HZT mit Chemotherapie und Strahlentherapie führt zu einem reduzierten und beeinträchtigten Immunstatus. Die Gabe von Immunsuppressiva zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung trägt ebenfalls zu einem hohen Infektionsrisiko in dieser Patientengruppe bei (Brown 2010).

In den letzten Jahren hat die Verbesserung der unterstützenden HZT-Maßnahmen die infektiöse Morbidität und Mortalität verringert. Es gibt jedoch noch Verbesserungspotenzial, da Infektionen weiterhin eine führende Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten sind, die sich einer HZT unterziehen (Gratwohl et al. 2005).

8.12.2 Umkehrisolation und Schutzisolation

Es ist von entscheidender Bedeutung, ein qualifiziertes Pflegeteam zu haben, das Infektionen beurteilen, vorbeugen, erkennen und behandeln kann. Verzögerungen bei der Diagnose einer Infektion, die auf eine unterdrückte Entzündungsreaktion zurückzuführen ist, können zu einer erhöhten Anfälligkeit für ein breites Spektrum potenziell lebensbedrohlicher Organismen führen. Aus diesem Grund gibt es neben der antimikrobiellen Prophylaxe noch weitere wichtige Strategien zur Infektionsprävention, zum Beispiel den Aufbau eines multiprofessionellen Netzwerkteams, das auf Infektionskontrollmaßnahmen spezialisiert ist (Masszi und Mank 2012).

8.12.2.1 Schutzisolation und Reinigung

Die große Anzahl Patienten, die als gefährdet gelten, erfordert eine Bewertung aller Vorschläge für Schutzsysteme in Bezug auf Wirksamkeit, Anwendbarkeit und Kostenvorteile (Pizzo 1981).

Die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) gaben im Jahr 2009 sehr spezifische Empfehlungen hinsichtlich der bei HZT zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen ab. Dazu gehörten Maßnahmen wie Schutzisolation, die Nutzung eines Einzelzimmers und gefilterte Luft, die durch einen zentralen oder tragbaren hocheffizienten Filter (HEPA) geleitet wurde, der 99,97 % der Partikel mit einem Durchmesser von $\geq 0,3 \mu\text{m}$ entfernen kann.

Für die autologe HZT gibt es für die Interaktion mit dem Patienten keine spezifischen Hinweise, außer dem Verweis auf die „Standard“-Vorsichtsmaßnahmen (wie in Tabelle 8.5) dargestellt). Schutz mit Laborkittel, Handschuhen und Maske ist nicht indiziert, wenn bei den Patienten keine vermutete oder bestätigte Infektion vorliegt (Tomblyn et al. 2009). Die Wirksamkeit spezifischer Vorsichtsmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen bei Patienten, die sich einer autologen HZT unterziehen, wurde nicht untersucht, es müssen jedoch die Standardvorsichtsmaßnahmen für jeden Patientenkontakt befolgt werden.

Einige Zentren wenden zusätzliche Schutzvorkehrungen an, um das Infektionsrisiko zu reduzieren, aber es gibt nicht genügend Daten, um Empfehlungen für solche Vorkehrungen abzugeben (Tomblyn et al. 2009). Im Einklang mit der Ausstattung der Abteilung wäre es ratsam, den Patienten in einem Einzelzimmer mit angeschlossenen Bad unterzubringen. Das Lüftungssystem sollte mindestens 12 Luftwechsel pro Stunde sicherstellen, vorzugsweise mit HEPA-Filtern zur Prävention von luftgetragenen Pilzinfektionen, insbesondere *Aspergillus* (Ifversen et al. 2021). Die Zimmer, in denen hochgradig immungeschwächte Patienten untergebracht sind, müssen unter Überdruck gesetzt werden, um zu verhindern, dass Krankheitserreger aus der Luft auf dem Flur oder in angrenzenden Räumen in das Zimmer gelangen. In den Zimmern sind frische Blumen und/oder getrocknete Pflanzen und Topfpflanzen verboten (Tomblyn et al. 2009). Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass die Exposition gegenüber Pflanzen invasive Pilzinfektionen bei Patienten verursacht, die sich einer HZT unterziehen, wird empfohlen, dass Pflanzen und getrocknete oder frische Blumen während des Krankenhausaufenthalts (einschließlich Konditionierungsphase) wegen der *Aspergillus*-Spezies, die aus Pflanzenerde freigesetzt wird, nicht in das Zimmer gelangen dürfen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass sich ein hoher Anteil gramnegativer Bakterien im Wasser von Schnittblumenvasen (*Pseudomonas*) befindet (Tomblyn et al. 2009).

Patienten, die in einer geschützten Umgebung aufgenommen werden, sollten das Zimmer nur für die Durchführung von diagnostischen Tests und für einen kurzen Zeitraum verlassen dürfen. Wenn sich in der Nähe des Krankenhauses eine Baustelle befindet, ist es ratsam, eine Filtermaske (N95) zu tragen, um das Einatmen von Sporen zu verhindern. Es gibt keine Empfehlungen zur

Verwendung der Maske mit Filter in Abwesenheit von Bauarbeiten (Tomblyn et al. 2009).

8.12.2.2 Händewaschen

Der wichtigste Punkt bei der Vorbeugung von Infektionen bei stationären Patienten, die sich in Schutzisolation befinden, bleibt das Händewaschen. Die Händehygiene ist ein Schlüsselement der Standardvorsichtsmaßnahmen für alle Patiententypen (Tomblyn et al. 2009).

Alle Mitarbeiter und Besucher müssen sich vor dem Betreten des Patientenzimmers die Hände waschen, um das Risiko einer Kreuzinfektion zu reduzieren.

Halten Sie sich an die Richtlinien Ihrer Einrichtung zur Händehygiene. Die fünf Momente der Händehygiene, wie sie von der Weltgesundheitsorganisation (2020) definiert wurden:

1. bevor Sie den Patienten berühren
2. vor einem reinen/aseptischen Verfahren
3. nach dem Risiko einer Exposition gegenüber Körperflüssigkeiten (Blut, Körperflüssigkeiten oder -ausscheidungen, Schleimhäute, nicht-intakte Haut oder Verbände)
4. nach Berühren eines Patienten
5. nach Berühren der Umgebung des Patienten

Es ist auch ratsam, bei direktem Kontakt mit dem Patienten keine falschen Nägel oder Nagelverlängerungen zu tragen und die natürlichen Nägel kurz zu halten. Auch Ringe behindern die. Die Experten empfehlen, vom Tragen von Ringen während der Hilfeleistung dringend abzuraten (World Health Organisation 2020).

Pflegefachpersonen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufklärung der Familie, des Patienten und der Besucher über effektives Händewaschen und bei der Bereitstellung aller relevanten Informationen, um das Risiko einer Ansteckung zu verringern.

8.12.2.3 Umgebungsreinigung

Die Umgebungsreinigung spielt eine wichtige Rolle bei der Vorbeugung von nosokomialen Infektionen, insbesondere bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen und Krankheiten, die sich einer HZT unterziehen. Das Reinigungspersonal muss gut vorbereitet sein und muss informiert und geschult werden, mit besonderem Augenmerk auf die Probleme immunsupprimierter Patienten. Es ist vorzuziehen, der Abteilung festes Personal zuzuweisen, um die Kontinuität des Rei-

Tabelle 8.6 Empfehlungen für die persönliche Hygiene (Centers for Disease Control and Prevention 2020)

Wann	Wie	Was
Täglich duschen und dabei milde Flüssigseife aus Spendern verwenden Nach jedem Stuhlgang muss eine gründliche Intimhygiene durchgeführt werden, insbesondere bei Diarrhö	Die Patienten werden angewiesen, die Haut sanft zu rubbeln und sie gut zu trocknen, insbesondere auf Höhe der Achselhöhlen und der Leiste, wo sich die Körpermikroorganismen vermehren können, wenn sie eine feuchte Umgebung vorfinden	Verwenden Sie keine Schwämme oder Duschschwämme (nur Einwegschwämme) Für die Zahnreinigung werden synthetische Bürsten mit weichen Borsten empfohlen
Handtücher müssen jeden Tag gewechselt werden	Die für die Körperpflege verwendeten Produkte müssen neu und in geschlossenen Verpackungen sein. Bei trockener und sich ablösender Haut kann es nützlich sein, Feuchtigkeitscreme auf den Körper aufzutragen	Während des Krankenhausaufenthalts sollten die folgenden Produkte nicht verwendet werden: Seifen, Parfums, Deodorants und alkoholhaltiges Aftershave, Wattestäbchen zur Ohrreinigung (der Patient sollte die äußere Ohrmuschel nur mit Seife und Wasser reinigen), Lippenstifte
Die Patienten sollten angewiesen werden, die Nägel der Hände und Füße vor der Aufnahme zu schneiden, da sie während der Aplasie anfälliger für Infektionen und Blutungen sind. Außerdem erleichtern kurze Nägel eine gute Händehygiene. Nagellack oder künstliche Nägel sollten entfernt werden	Eine gründliche Körperhygiene ermöglicht es dem Patienten, täglich den Zustand seiner Haut zu beurteilen und den Arzt und das Pflegefachpersonal umgehend über alle Veränderungen wie Erythem, Schuppung, Hämatome zu informieren	Für Männer wird ein elektrischer Rasierer empfohlen; Rasierklingen und Scheren sind aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos (Blutungen) verboten

nigungsdienstes zu gewährleisten. Das Krankenzimmer muss mehrmals täglich gereinigt werden, und Staub muss feucht entfernt werden.

Die Beleuchtungseinrichtungen und Außenlüftungsgitter, Entlüftungsöffnungen und alle

Tabelle 8.7 Handhabung von Nahrungsmitteln während der allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation

Schritte	Handhabung und Zubereitung von Lebensmitteln	Auswahl der Lebensmitteloptionen mit geringerem Risiko	
		Geringes Risiko	Hohes Risiko
Reinigen	Hände und Oberflächen häufig waschen Obst und Gemüse abspülen und Obst und Gemüse mit festen Schalen unter fließendem Leitungswasser abreiben.	Gewaschenes frisches Gemüse, einschließlich Salat; gegartes Gemüse	Ungewaschenes frisches Gemüse, einschließlich Salat
Trennen	Trennen Sie rohes Fleisch, Geflügel, Meeresfrüchte und Eier von anderen Nahrungsmitteln, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden (z. B. im Kühlschrank, Verwendung verschiedener Schneidbretter für Rohes und Verzehr fertiges).		
Garen	Garen Sie auf sichere Temperaturen, verwenden Sie ggf. ein Speisethermometer, um die Kerntemperatur zu messen (z. B. Rind-, Lamm-, Schweine-, Kalbfleisch und Fisch auf mindestens 63 °C, Hackfleisch auf mindestens 70 °C, Eier, bis Eigelb und Eiweiß fest sind). Erhitzen Sie Würstchen und Wurstwaren, bis sie dampfend heiß sind bzw. auf 75 °C.	Ausreichend gegartes Fleisch, Geflügel, Meeresfrüchte und Eier; konservierter Fisch und Meeresfrüchte; pasteurisierte Milch, Milchprodukte, Eier und Eierprodukte	Rohes oder halbgegartes(s) Fleisch, Geflügel, Meeresfrüchte; unpasteurisierte (rohe) Milch und Milchprodukte Würstchen und nicht vorerhitze Wurstwaren
Kühlen	Kühlen Sie sofort und befolgen Sie die Angaben in den Tabellen zur Kaltlagerung im Kühlschrank (unter 4 °C) und in der Gefriertruhe (< -16 °C). Tauen Sie Nahrung nie bei Zimmertemperatur auf.		

horizontalen Flächen sollten mit vorbefeuchteten Einwegtüchern mit einem von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (*Food and Drug Administration*, FDA) und der US-amerikanischen Umweltschutzbehörde (*Environmental Protection Agency*, EPA) zugelassenen Desinfektionsmittel gereinigt werden. Das Design und die Auswahl der Möbel eines Transplantationsprogramms sollten auf die Schaffung und Aufrechterhaltung einer staubfreien Umgebung ausgerichtet sein, und die Böden und Oberflächen sollten bürstbar, wasserfest, leicht zu desinfizieren und antistatisch sein (Tomblyn et al. 2009).

Um sicherzustellen, dass die Umgebungsbelastung in den Krankenzimmern tatsächlich reduziert ist, muss eine regelmäßige Überwachung der Umgebung gewährleistet sein.

8.12.2.4 Umgang mit Wäsche

Alle Bettwäsche sollte täglich gewechselt werden und Kissen und Matratzen sollten über Schutzbeschichtungen verfügen. Während des Krankenhausaufenthaltes des Patienten, der sich einer HZT unterzieht, reicht es, Kleidung und Bettwäsche bei hohen Temperaturen in einer Waschmaschine zu waschen (Tomblyn et al. 2009).

8.12.2.5 Zugang bei eingeschränktem Besuch

Jedes Zentrum hat seine eigenen Richtlinien zur Anzahl der Besucher und zur Häufigkeit der

Besuche. Alle Zentren weisen jedoch übereinstimmend darauf hin, dass ein Patientenkontakt für Besucher, die an Infektionen, Hautausschlägen, Übelkeit und/oder Erbrechen leiden oder kürzlich mit exanthematischen Krankheiten wie Windpocken oder Masern in Kontakt gekommen sind, nicht infrage kommt (Tomblyn et al. 2009).

8.12.2.6 Persönliche Hygiene

Die persönliche Hygiene ist ein wichtiger Aspekt für den Patienten, der sich einer HZT unterzieht. Sie ist die effektivste Methode, um Infektionen durch endogene Organismen zu reduzieren. Es ist wichtig, die Bedeutung der persönlichen Hygiene, wie in Tabelle 8.6 ausgeführt, und ihre Rolle bei der Vorbeugung von Infektionen zu erläutern.

8.12.2.7 Orale und gastrointestinale Mukositis

Mukositis im Mund oder Magen-Darm-Trakt, die durch eine hochdosierte Chemotherapie und/oder Bestrahlung verursacht wird, ist nach wie vor ein ernstes klinisches Problem.

Die Mundhygiene ist ein wichtiger Aspekt bei der Kontrolle von Infektionen bei Transplantationspatienten (Quinn et al. 2008) (siehe Kap. 10).

8.12.2.8 Zentrale Venenkatheter

Ein zentraler Venenkatheter (ZVK) bietet einen sicheren Zugang und wird verwendet, wenn komplexe Therapien über einen langen Zeitraum

infundiert werden. Das pflegerische Management von ZVK muss darauf abzielen, Infektionen zu verhindern und die Durchgängigkeit zu erhalten (siehe Kap. 4).

8.12.2.9 Keimarme Ernährung

Die keimarme Kost (*low bacterial diet*, LBD), auch bekannt als Neutropenie-Diät oder mikrobenarme Ernährung, ist eine Diät, die darauf abzielt, die Aufnahme von bakteriellen und pilzlichen Verunreinigungen zu reduzieren. Zu diesem Zweck werden Lebensmittel wie frisches Obst und Gemüse, rohe Eier, rohes Fleisch und roher Fisch, unpasteurisierte Milchprodukte, Eis und Joghurt sowie rohe Nahrungsmittel, die Probiotika enthalten, von der Ernährung ausgeschlossen. Beim Verzehr von Obst mit dicker Schale, das gemäß guter Hygienepaxis geschält und gewaschen wird, ist das Risiko einer Kontamination gering (Todd et al. 1999).

Jahrzehntelang bedeutete eine keimarme Ernährung eine strenge Beschränkung der zum Verzehr zugelassenen Lebensmittel. Der Grundgedanke war, das Eindringen potenziell schädlicher Bakterien in den Magen-Darm-Trakt durch die Beschränkung bestimmter Lebensmittel, die Träger solcher Organismen sein könnten, zu begrenzen (Fox und Freifeld 2012).

Es gibt jedoch keinen eindeutigen Nachweis dafür, dass dies tatsächlich die Anzahl der Infektionen verringert. Bei vielen Studien gibt es Einschränkungen und sie kommen zu dem Schluss, dass es keine Unterschiede in Bezug auf Infektionskrankheiten und Überleben gibt, wenn man eine normale mit einer Neutropenie-Diät vergleicht (Van Tiel et al. 2007; Gardner et al. 2008; Trifilio et al. 2012).

Eine weniger eingeschränkte Ernährung könnte Vorteile in Bezug auf die Schmackhaftigkeit, die Cholesterinsenkung, den Einsatz von parenteraler Ernährung und die Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen. Immer mehr Zentren ersetzen die strenge keimarme Ernährung durch Richtlinien zur sicheren Handhabung von Lebensmitteln (<https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/safe-food-handling>). Die vier wesentlichen Schritte „Reinigen, Trennen, Garen und Kühlen“ werden hervorgehoben, und es werden ausführliche Empfehlungen zum „Reinigen“ von Händen und Oberflächen, zum „Trennen“ zwecks Vermeidung von Kreuzkontaminationen zwischen verschiedenen Lebensmitteln, zum „Garen“ verschiedener Lebensmittel bei sicheren Tempera-

turen und zum richtigen „Kühlen“ gegeben. Eine kürzlich von der „Pediatric Diseases Working Party“ der EBMT veröffentlichte Arbeit kam zu dem Schluss, dass der Ersatz der strengen Neutropenie-Diät bei HZT-Empfängern durch eine schmackhaftere Ernährung nicht zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen und die Lebensqualität verbessern würde. Dies würde zu einer weiteren Erhöhung der oralen Aufnahme von Kalorien und Proteinen führen, was dazu beiträgt, einen unerwünschten Gewichtsverlust zu verhindern (Ifversen et al. 2021). Ein Beispiel für die Handhabung von Nahrungsmitteln bei HZT ist in Tabelle 8.7 aufgeführt.

8.13 Psychologische Unterstützung

Eine Schutzisolation kann erhebliche psychologische Auswirkungen auf den Patienten haben. Die Patienten werden ermutigt, ihre Zimmer mit Familienbildern zu personalisieren. Manche haben möglicherweise Zugriff auf einen Computer oder Laptop und können auf diese Weise die Kommunikation mit Familienmitgliedern und Freunden aufrechterhalten. Die lange Zeit in der Isolation führt jedoch dazu, dass viele Patienten Angstgefühle, Angst vor der Zukunft, Sorgen um die Familie und Bedenken darüber bekommen, ob das Transplantat anwachsen wird (Brown 2010). Pflegefachpersonen sollten sich der möglichen Auswirkungen bewusst sein, die sowohl die Transplantation als auch die Isolation auf die Patienten haben können. Für weitere Informationen siehe Kap. 11

Die zunehmende Einführung der ambulanten Behandlung hat das Potenzial, die Exposition des Patienten gegenüber MDRO im Krankenhaus zu verringern und den Patienten die Möglichkeit zu geben, die neutropene Phase zu Hause zu verbringen. Sie ermöglicht auch mehr Aufnahmen auf der hämatologischen Station (Mank et al. 2015).

8.14 Gesundheitsaufklärung bei der Entlassung

Wieder nach Hause zu gehen ist die „schwierigste Zeit“ im Behandlungsverlauf. Der Patient und seine Familie müssen sich dem Alltag weit weg von einer sicheren Krankenhausumgebung stellen. Tatsächlich sorgt die kontinuierliche Unterstützung des multidisziplinären Teams im Krankenhaus dafür, dass sie sich geschützt fühlen;

im Krankenhaus sind Ärzte, Pflegefachpersonen und andere Fachkräfte immer anwesend, um Zweifel zu klären, Ratschläge zu geben und auch zu versuchen, Ängste und Sorgen zu mindern. Die Rückkehr nach Hause kann belastend sein, wenn man sich der Infektionsrisiken bewusst ist (Brown 2010).

Pflegefachpersonen sollten sich Zeit für den Patienten nehmen und alle Bedenken vor der Entlassung ermitteln und erörtern. In manchen Fällen verlässt sich der Patient zu sehr auf das Pflegefachpersonal, was vielleicht angesprochen werden muss. Bei Patienten mit allogenen Transplantaten besteht ein hohes Risiko einer erneuten Aufnahme in das Krankenhaus aufgrund von Infektionen. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, dass den Patienten bei der Entlassung ausführlich und verständlich erklärt wird, wie sie das Infektionsrisiko am besten minimieren können (Grant et al. 2005).

Der Patient benötigt vor und bei der Entlassung eine Menge Informationen, wozu auch Informationen zur Nachbehandlung gehören. Siehe auch Kap. 11.

8.15 Bedeutung für Pflegefachpersonen und die Patientenversorgung

Bei allen Patienten, die sich einer HZT unterziehen, besteht ein Risiko für pulmonale Komplikationen. Pflegefachpersonen, die sich am Krankenbett um den Patienten kümmern, sind am ehesten in der Lage, subtile Veränderungen des Patientenzustandes zu bemerken. Daher ist es äußerst wichtig, dass Pflegefachpersonen, die mit HZT-Patienten arbeiten, in der Onkologie und der Intensivpflege gut ausgebildet sind. Die umgehende Meldung von Symptomen kann eine ordnungsgemäße und rechtzeitige medizinische Intervention gewährleisten und verbesserte Patientenergebnisse ermöglichen. Dies gilt insbesondere für die Erkennung von GvHR, wobei klinische Pflegefachpersonen bei der Erkennung und Meldung verdächtiger Symptome an das Behandlungsteam eine zentrale Rolle spielen (Mattson 2007). Pflegefachpersonen spielen eine zentrale Rolle bei der Patienten- und Familienaufklärung hinsichtlich des Behandlungsverlaufs, der Komplikationen und anderer

wichtiger Bestandteile des HZT-Prozesses, einschließlich der Pflege eines zentralen Venenkatheters (Stephens 2013). Durch die Aufklärung der Patienten darüber, was nach der Transplantation in Bezug auf beunruhigende Symptome zu erwarten ist, stellen Pflegefachpersonen sicher, dass die Patienten an der frühen Erkennung von Komplikationen und der Verbesserung der HZT-Ergebnisse beteiligt sind. Eine gründliche Beurteilung kann den Pflegefachpersonen helfen, Veränderungen zu erkennen, die auf die Entwicklung von Komplikationen hinweisen. Die Vitalzeichen, einschließlich der Atemfrequenz und -qualität, und die Oxymetrie sollten gemäß den Programmprotokollen durchgeführt werden, in der Regel alle 4 Std. und häufiger bei Patienten mit einem Risiko für Lungeninsuffizienz. Das Messen der Temperatur des Patienten alle 4 Stunden, oder so oft wie nötig, ist eine weitere wichtige atemwegsbezogene Maßnahme, da die meisten Komplikationen nach einer HZT infektiöser Natur sind (Stephens 2013). Pflegefachpersonen sind für die Beurteilung der Patienten auf Symptome einer bakteriellen Infektion von entscheidender Bedeutung und sollten bei Bedarf routinemäßige Laboruntersuchungen durchführen.

In Bezug auf Lungeninfektionen sollten Pflegefachpersonen die Patienten engmaschig auf Symptome einer fortschreitenden Atemwegserkrankung überwachen, wie z. B. verminderte Atemgeräusche in der Lunge bei Auskultation, zunehmendes Fieber und das Auftreten eines produktiven Hustens mit farbigem Sputum. Diese Patienten sollten so bald wie möglich mit Antibiotika behandelt werden. Eine Krankenpflegestudie an neutropenischen Patienten in der frühen HZT-Phase hat gezeigt, dass die Verabreichung von Antibiotika innerhalb von 1 Stunde nach Auftreten infektiöser Symptome infektiöse Komplikationen, einschließlich Sepsis, erheblich reduzieren kann (Hyman 2005).

Es ist wichtig, dass die Patienten angehalten werden, ihre Aktivitäten in der Zeit nach erfolgreicher Transplantation ihrem Leistungsvermögen anzupassen. Husten und tiefe Atemübungen, die mit der regelmäßigen Verwendung eines Spirometers einhergehen, sind wichtige Mittel, um das tiefe Alveolargewebe zu öffnen und die Lungenhygiene bei Patienten zu fördern, die zu Müdigkeit und Unwohlsein neigen und deren Blutwerte sehr niedrig sind (Stephens 2013).

8.16 KMT, Infektionen und Infektionskontrolle bei pädiatrischen Patienten – Zu beachten

8.16.1 Patienten mit angeborenen Immunstörungen

Die Immunisierung mit viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoffen stellt eine bekannte Gefahr für Patienten mit schwerwiegenden Immundefekten dar (Shearer et al. 2014). Sie haben keine schützende Immunreaktion und sind daher dem Risiko ausgesetzt, die Krankheit zu bekommen, gegen die sie geimpft wurden (Marciano et al. 2014).

Vermeiden Sie die Immunisierung mit dem Bacillus Calmette-Guerin-Lebendimpfstoff (BCG), Rotavirus-Impfstoff oder Poliovirus-Lebendimpfstoff, da sie anhaltende und gestreute Infektionen verursachen können (Shearer et al. 2014; Rivers und Gaspar 2015; Lankester et al. 2021). Patienten mit SCID, die vor der Diagnose eine BCG-Impfung erhalten haben, müssen bei Fehlen von Symptomen mit einer prophylaktischen Behandlung mit zwei antimykobakteriellen Medikamenten beginnen (Rivers und Gaspar 2015; Lankester et al. 2021).

Eine CMV-positive Mutter sollte ihr Kind nicht stillen (Lankester et al. 2021).

8.16.2 BCGitis

Wenn ein BCG-Impfstoff an Säuglinge mit schweren primären Immundefekten verabreicht wird, entwickeln sie eine BCGitis. Sie äußert sich durch lokale Erytheme und eitrige regionale Lymphknotenvergrößerungen,

BCG-Infektion. Die schwerere Form ist eine disseminierte Infektion, die tödlich verlaufen kann. Sie betrifft nichtregionäre Lymphknoten, Knochen, Leber und Milz (Shrot et al. 2016). Im Falle einer BCGitis wird die Verabreichung von vier antimykobakteriellen Medikamenten empfohlen (Lankester et al. 2021).

Referenzen

- Aiken L. Effects of nurse staffing and nurse education on patient deaths in hospitals with different nurse work. *Environ Crit Med.* 2011;49(2):1047–53.
- Aiken L. Nursing skill mix in european hospitals: cross-sectional study of the association with mortality, patient ratings, and quality of care. *BMJ Qual Saf.* 2017;26:559–68.
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, WJG M, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S, 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2386–96.
- Alsharif M. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:746–55.
- Antin JH, Raley DY. Manual of stem cell and bone marrow transplantation. New York: Cambridge University Press; 2009.
- ASHM. Nurses and hepatitis C. Darlinghurst: ASHM; 2012. <http://www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=4799afa2-cddb-46cd-a393-f23719622ef8&subId=303939>.
- Ayanian JZ. Mental health needs of health care workers providing frontline COVID 19 care. NAMA Network. 2020. Available at <https://jamanetwork.com/channels/healthforum/fullarticle/2764228>. Accessed 25 April 2020.
- Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2021;5(6):1585–93.
- Blaes A, Cavert W, Morrison V. Malassezia: is it a pulmonary pathogen in the stem cell transplant population? *Transpl Infect Dis.* 2009;11:313–7.
- Boeckh M, Kim HW, Flowers MF, 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(5):1800–5.
- Brown M. Nursing care of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Nurs Stand.* 2010;25(11):47–56.
- BSBMT. 2021. <https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2021/05/BSBMTCT-SARS-CoV-2-vaccination-statement-27-5-21-FINAL.pdf>. Accessed 18 October 2021.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:458–81.
- Castro ND, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, Sociè G, Molina JM. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:879–83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed 24 April 2020.
- Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PAH, Milligan D.

- Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002;100(5):1619–27.
- Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, Wagner JL, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger WI, Deeg HJ, Martin PJ, Sanders JE, Storb R, Storek J, Wade J, Siadak M, Flowers MED, Sullivan KM. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:515–22.
- Chou J, Nancy MS, Kernan A, Prockop S, Heller G, Scaramadavou A, Kobos R, Knowles MA, Papadopoulos EB, Copeland C, TorokCastanza J, Zakak N, Ruggiero J, Small TN. Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1708–13.
- Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):23–32.
- Coomes SM, Hubbard LL, Moore BB. Impaired pulmonary immunity post-bone marrow transplant. *Immunologic Research*. Advance online publication. 2010.
- Dalton HR, Saunders M, Woolson KL. Hepatitis E virus in developed countries: one of the most successful zoonotic viral diseases in human history? *J Virus Erad*. 2015;1(1):23–9.
- De Keukeleire S, Reynders M. Hepatitis E: an underdiagnosed, emerging infection in nonendemic regions. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:288–91.
- Deeg J, Socie G. Malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood*. 1998;91(6):1833–44.
- Dubberke ER, Riddle DJ. *Clostridium difficile* in solid organ transplantation recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S35–40.
- EBMT. COVID-19 task force guidance. 2021. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>. Accessed 22 November 2021.
- Enrico Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Benedetto BB. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Escuissato D, Emerson G, Marchiori E, de Melo RG, Inoue C, Pasquini R, Muller N. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *Am J Roentgenol*. 2005;185:608–15.
- Fei Zhou MD, Ting Yu MD, Ronghui Du MD, Guohui Fan MS, Ying Liu MD, Zhibo Liu MD, Jie Xiang MS, Bin Song MS, Xiaoying Gu PD, Lulu Guan MD, Yuan Wei MS, Hui Li MD, Xudong Wu MS, Jiuyang Xu MD, Shengjin Tu MD, Yi Zhang MD, Hua Chen MD, Cao PB, MD. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- Forslöw UU, Remberger M, Nordlander AA, Mattsson JJ. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:945–50.
- Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *Oncology*. 2012;26(572–575):580–2.
- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5684–8.
- Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S41–9.
- Gea-Banacloch J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchoff L, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:489–94.
- Girmeria C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, Aversa F, Citterio F, Cillo U, Cozzi E, Gringeri E, Baldanti F, Cavallo R, Clerici P, Barosi G, Grossi P. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: a multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transpl*. 2019;33(10):e13666.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113:2019–40.
- Grant M, Cooke L, Bhatia S, Forman S. Discharge and unscheduled readmissions of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for developing nursing interventions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(1):E1–8.
- Gratwohl A, Brand R, Frassonni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:757–69.
- Gu SL, Chen YB, Lv T, Zhang XW, Wei ZQ, Shen P, Li LJ. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol*. 2015;64:209–216.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941–50.
- Hamad R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:25–39.
- Heslop H. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*. 2009;114:4002–8.
- Hill J. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):584–90.
- Ho V, Weller E, Lee S. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:223–9.

- Hyman J. Neutropenic patients-Are they receiving their antibiotics on time? *Nurs Monogr*. 2005;2005:15–8.
- Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol*. 2012;2012:230173.
- Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front Pediatr*. 2021;9:705179.
- International Council of Nurses. The ICN Code of Ethics. Geneva, Switzerland. 2012.
- Paterson C, Gobel B, Gosselin T, Haylock PJ, Papadopoulos C, Slusser K, Rodriguez A, Pituskin E. Oncology nursing during a pandemic: Critical reflections in the context of COVID-19. *Semin Oncol Nurs*. 2020;36(3):151028–S0749208120300437 151028. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151028>.
- Ihendyane N, Sparrelid E, Wretling B, Remberger M, Andersson J, Ljungman P, Ringden O, Henriques Normark B, Allen U, Low DE, Norrby-Teglund A. Viridans streptococcal septicemia in neutropaenic patients: role of proinflammatory cytokines. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(1):79–95.
- Ji Y, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Han W, Zhang XH, Huang XJ. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:759–64.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;1(27):116–38.
- Kamboj M, Shah M. Vaccination of the stem cell transplant (SCT) recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am*. 2019;33(2): 593–609.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niyya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:689–92.
- Kaplan R, Bashoura L, Shannon VR, Dickey BF, Stover DE. Noninfectious lung infiltrates that may be confused with pneumonia in the cancer patient. In: Safdar A, editor. *Principles and practice of cancer infectious diseases*. London: Churchill Livingstone; 2011. p. 153–65.
- Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:67–80. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0350-4>.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care*. 2004;170: 22–48.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Gungör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052–62.
- Lau GKK, Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis virus infections in patients with cancer. In: Wingard JR, Bowden RA, editors. *Management of infection in oncology patients*. London: Martin Dunitz; 2003. p. 322–3.
- Lin M, Weinstein R, Hayden MK. Multidrug-resistant organisms: epidemiology and control. In: Jarvis WR, editor. *Bennett & Brachman's hospital infections*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 198–9.
- Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, Schumann A, Ottinger HD, Heinemann FM, Roggendorf M, Horn PA, Belen DW. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell (HSC) recipients after receiving grafts from vaccinated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:428–31.
- Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett*. 2019;593(24):3571–82.
- Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the infectious diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:481–6.
- Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, de Latour P, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoeven B, Kröger N, Styczynski J. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:2071–6.
- Locasciulli A, Montante B, Morelli E, Gulino V, Proia A, Pinazzi MB. Hepatitis B and C in hematopoietic stem cell transplant. *Med J Hemat Infect Dis*. 2009;1:3.
- Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:457–62.
- Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Mank APM, Schoonenberg C, Bleeker K, Heijmenberg S, de Heer K, Marinus H, van Oers J, Kersten MJ. Early discharge after high dose chemotherapy is safe and feasible: a prospective evaluation of 6 years of home care. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):2098–104.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liunbruno GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus*. 2015;13:6–20.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç Ş, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME,

- Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatler MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–41.
- Marty F. A phase 3 randomized study of maribavir (MBV) versus investigator-assigned antiviral therapy (IAT) for the treatment (Tx) of refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic cell transplant (HCT) or solid organ transplant (SOT) recipients. In: The 2021 TCT meetings digital experience. 2021. Abstract LBA2.
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letemovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433–44.
- Masszi T, Mank AP. Chapter 10. Haematopoietic stem cell transplantation. In: *Handbook EBMT supportive care* page. Cham: Springer; 2012. p. 157–9.
- Mattson M. Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11:325–8.
- Meijer E, Bolland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:647–57.
- Merck A and Ridgeback A. Biotherapeutics provide update on results from MOVE-OUT study of molnupiravir, an investigational oral antiviral medicine, in at risk adults with mild-to-moderate COVID-19. *Business Wire*. 2021. Accessed 24 December 2021.
- Morley G, Grady C, McCarthy J, Ulrich CM. *Hastings Cent Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1002/hast.1110>.
- Murray MP, Doherty CJ, Govan JR, Hill AT. Do processing time and storage of sputum influence quantitative bacteriology in bronchiectasis? *J Med Microbiol*. 2010;59:829–33.
- Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88:477–84.
- NHS England Green Book. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018444/Greenbook_chapter_14a_16Sept21.pdf. Accessed 18 October 2021.
- Orchard K, Dignan FL, Lee J, Pearce R, Desai M, McFarlane E, Patkin A, Shearn P, Snowden JA. The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. *Br J Haematol*. 2021;192:467–73.
- Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:219–37.
- Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med*. 1981;70(3):631–7.
- Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice*. 3rd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.
- Quinn B, Potting C, Stone R, Blijlevens NM, Fliedner M, Marquiles A, Sharp L. Guidance for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):61–72.
- Rasch L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:163–7.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100:667–72.
- Robin M, Marque-Juillet S, Scieucx C, Peffault de Latour R, Ferry C, Rocha V, Molina J, Bergeron A, Devergie A, Gluckman E, Ribaud P, Socié G. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica*. 2007;92:1254–7.
- Roychowdhury M, Pambuccian S, Aslan D, Jessurun J, Rose A, Manivel J. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:366–71.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Sharma S, Nadrous H, Peters S, Tefferi A, Litzow M, Aubry M, Afessa B. Complications in adult blood and marrow transplant recipients. *Chest*. 2005;128:1385–92.
- Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blease M, Bonilla F, Comley M, Cunningham C, Filipovich A, Fuleihan R, Gelfand E, Hernandez-Trujillo V, Holland S, Hong R, Lederman H, Malech MS, Notarangelo L, Ochs H, Orange J, Puck J, Routes J, Stiehm E, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts medical advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:961–6.
- Shrot S, Barkai G, Ben-Shlush A, Soudack M. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency—imaging characteristics. *Pediatr Radiol*. 2016;46:237. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3464-z>.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3:143–57.
- Specter S. *Clinical virology manual*. 4th ed. Hoboken: Wiley; 2009.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grig A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:657–64.
- Stephens JML. *Hematopoietic stem cell transplantation. A manual for nursing practice*. 2nd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2013.
- Storch GA. *Essentials of diagnostic virology*. 1st ed. New York: Academic; 2000.
- Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in haematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:383–92.

- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on infections in leukemia (ECIL- 6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803–11.
- Swerdlow AJ, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: World Health Organisation Press; 2008.
- Thomas CFJ, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350:2487–98.
- Thomson KJ, Har DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1065–9.
- Todd J, Schmidt M, Christian J, Williams R. The low-bacteria diet for immunocompromised patients: reasonable prudence or clinical superstition? *Cancer Pract*. 1999;7(4):205–7.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JH, Boeckh M. Guidelines for preventing infectious complications among Haematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143–238.
- Torres HA, Chong PP, Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, Kiel PJ, Masur H, McDonald GB, Wingard JR, Gambarin-Gelwen M. Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1870–82.
- Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Greenberg D, Mehta J. Questioning the role of a neutropenic diet following Hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1385–90.
- Tripathi N, Sapra A. Gram staining. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;79(2):195–207.
- Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin N Am*. 2010;48:141–55.
- Turale S, Meechamnan C, Kunaviktikul W. Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *Int Nurs Rev*. 2020;67:164–7.
- Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol*. 2012;25(4):682–707.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95:1435–55.
- Van Tiel F, Harbers MM, Terporten PH, van Boxtel RT, Kessels AG, Voss GB, Schouten HC. Normal hospital and low-bacterial diet in patients with cytopenia after intensive chemotherapy for hematological malignancy: a study of safety. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1080–4.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11):2155–63.
- Weston D. *Clostridium difficile*. In: *Fundamentals of infection prevention and control. Theory and practice*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2013. p. 332–9.
- WHO Director General. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Accessed 27 October 2021.
- Wilson D, Drew R, Perfect J. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. *Mycopathologia*. 2009;168:313–27.
- World Health Organisation. Health workforce nursing and midwifery. 2020. Available at https://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/. Accessed 23 April 2020
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:471–82.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):932–40.
- Zuccotti G, Strasfeld L, Weinstock DM. New agents for the prevention of opportunistic infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1669–79.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) lizenziert, die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie dem/den Originalautor(en) und der Quelle einen Link zur Creative-Commons-Lizenz gewähren und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder anderes Material von Dritten in diesem Kapitel fallen unter die Creative-Commons-Lizenz für dieses Kapitel, es sei denn, das Material ist in einer Quellenangabe anders gekennzeichnet. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Besonderheiten der Transplantation in unterschiedlichen Altersgruppen

9

Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp,
Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink
und Sarah Jayne Liptrott

Zusammenfassung

Während die Grundprinzipien der HSZT im Hinblick auf das Alter des Patienten unverändert bleiben, gibt es eine Reihe wichtiger zusätzlicher Überlegungen in Bezug auf die Transplantation bei jüngeren, jugendlichen und älteren Patienten. Die in diesem Kapitel dargestellten Prinzipien dienen als wertvolle Erinnerungshilfe für die altersgerechte patientenzentrierte Versorgung. Dieses Kapitel konzentriert sich zunächst auf die Transplantation bei Kindern und deren physiologische und psychosoziale Aspekte. Anschließend werden die Herausforderungen für die Pflege Heranwachsender und junger Erwachsener angesprochen. Dieses Kapitel endet mit Überlegungen zur Behandlung und Versorgung älterer Erwachsener.

Schlüsselwörter

HSZT · Pädiatrisch · Heranwachsende und junge Erwachsene · Jugendliche und junge Erwachsene · Ältere Patienten · Gebrechlich · Geriatrische Probleme · Geriatrische Beurteilung · Patienteninformation · Entscheidungsfindung

9.1 Transplantation bei Kindern

Eine HSZT bietet die Möglichkeit, pädiatrische Patienten mit Blutzellerkrankungen zu heilen. In Europa erhalten jährlich etwa 5000 Kinder eine Transplantation. In der Kindheit unterscheidet man verschiedene Phasen des Wachstums und der Entwicklung. Eine HSZT hat große Auswirkungen auf die Kinder, deren Eltern und Geschwister, insbesondere wenn ihnen als Familienangehöriger und Familienspende eine zweifache Rolle zukommt. Die Möglichkeiten zur Heilung von Kindern mit erworbenen oder vererbten Erkrankungen des hämatopoetischen Systems haben sich in den letzten Jahrzehnten radikal verbessert. Heute werden mehr als 80 % der krebskranken Kinder von ihrer Krankheit geheilt (Gatta et al. 2014). Diese unglaubliche Leistung ist einer der größten Erfolge in der Geschichte der Medizin und auf zahlreiche Faktoren zurückzuführen, darunter auch die Entwicklungen in der pädiatrischen hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT). Bei der Behandlung von kranken Kindern wurden bei verschiedenen Therapien, so z. B. bei der Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie, HSZT und CAR-T-Zelltherapie, Fortschritte erzielt. Obwohl diese Therapien die Ergebnisse bei Erkrankungen des Kindesalters

A. Castagna
Paediatric Hematology-Oncology and HSZT Unit,
Ospedale Donna e Bambino – Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata (AOUI) Verona, Verona,
Italien E-Mail: alberto.castagna@aovr.veneto.it

H. Mekelenkamp (✉)
Willem-Alexander Children's Hospital, Department
of Pediatrics, Leiden University Medical Centre,
Leiden, Niederlande
E-Mail: h.mekelenkamp@lumc.nl

L. Mcmonagle
Children and Young Peoples Cancer Service,
University College London Hospital, London,
Vereinigtes Königreich
E-Mail: lisa-marie.mcmonagle@nhs.net

M. Kenyon
Department of Haematological Medicine, King's College
Hospital NHS Foundation Trust, London, Vereinigtes
Königreich
E-Mail: michelle.kenyon@nhs.net

C. Eeltink
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis, Hoorn,
Niederlande
E-Mail: c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli und Istituto
Oncologico della Svizzera Italiana. Ente Ospedaliero
Cantonale, Bellinzona, Schweiz
E-Mail: SarahJayne.Liptrott@eoc.ch

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_9

erheblich verbessert haben, gibt es nach wie vor Potenzial für weitere Verbesserungen.

9.1.1 Die Rolle der EBMT bei der pädiatrischen HSZT

Veränderungen der HSZT-Ansätze sind für den Fortschritt in diesem speziellen Bereich verantwortlich. Die Rolle und der Status der Transplantation haben sich weiterentwickelt. Sie gilt nicht mehr als Salvage-Therapie für Patienten in einer verzweifelten Situation, sondern ist nun bei vielen Krankheiten die Behandlung der Wahl. Die Geschichte der pädiatrischen HSZT in Europa begann 1949 in Polen (Raszek-Rosenbusch) mit der therapeutischen Transfusion von Knochenmark bei Kindern mit Leukämie und anderen Blutkrankheiten. Nachfolgende Entwicklungen der pädiatrischen HSZT wurden durch die Gründung der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) im Jahr 1974 vorangetrieben. Das Ziel der Gesellschaft bleibt es, die HSZT in all ihren Aspekten zu fördern. Seit der Gründung der EBMT im Jahr 1974 wurden mehrere Arbeitsgruppen gegründet, und 1995 gründete der Vorstand der EBMT die Paediatric Diseases Working Party (PDWP). Kurz danach begann das Register der EBMT, die Transplantationsergebnisse bei Kindern und Jugendlichen zu analysieren. Das führte zu einem besseren Verständnis, was wiederum die Grundlage für Veränderungen und Entwicklungen auf diesem Gebiet bildete. Die kontinuierlichen Fortschritte und die Entwicklung der pädiatrischen HSZT in Europa haben zur Etablierung der HSZT als Standardtherapieverfahren in der pädiatrischen Hämatonkologie und Immunologie geführt.

Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen, bei denen eine HSZT durchgeführt wird, steigt seit den 1980er Jahren stetig an. Es ist klar, dass eine enge nationale und internationale Zusammenarbeit zwischen HSZT-Einheiten dazu beiträgt, häufige Probleme bei dieser komplexen Behandlung zu lösen. Der Umfang der Zusammenarbeit zwischen den EBMT-Mitgliedern zeigt sich in den jährlichen Erhebungen der Transplantationsaktivität der EBMT.

In den letzten 30 Jahren wurden über 800.000 HSZT bei 715.000 Patienten gemeldet (Passweg et al. 2021). Zwischen 2016 und 2020 schwankte die jährliche Zahl pädiatrischer HSZT zwischen 4690 und 5368, von denen rund 25 % autolog waren (Passweg et al. 2018, 2019, 2020, 2021, 2022).

Hauptindikationen für pädiatrische HSZT sind myeloische und lymphatische Malignome sowie nicht bösartige Erkrankungen (Passweg et al. 2021, 2022). Der hohe Anteil allogener Transplantationen in der Pädiatrie ist größtenteils auf die Merkmale pädiatrischer Erkrankungen zurückzuführen, für die eine Transplantation geeignet ist, wie etwa Hämoglobinopathien, Immundefekte, Immundysregulation und Stoffwechselerkrankungen.

9.1.2 Wachstum und Entwicklung von Kindern

Es ist wichtig, die Entwicklungsstadien von Säuglingen und Kindern gut zu kennen, da die Berücksichtigung des Alters, der Stadien, wichtiger Meilensteine und Fähigkeiten es Pflegekräften ermöglicht, angemessen auf die Kinder und ihre Angehörigen einzugehen. Die Kenntnis des normalen Wachstums und der normalen Entwicklung versetzt die Pflegekräfte in die Lage, Entwicklungsverzögerungen zu erkennen. Wachstum und Entwicklung sind ein einzigartiger Prozess, der in der Schwangerschaft beginnt und sich durch die Kindheit bis ins Jugendalter fortsetzt. Wachstum ist eine Veränderung der Körpergröße und des Aufbaus, während Entwicklung eine Veränderung der Körperfunktion ist.

Das Wachstum des Kindes bezieht sich auf fortschreitende strukturelle und physiologische Veränderungen der Größe des Körpers eines Kindes. Körperliches Wachstum umfasst das Erreichen der vollen Körpergröße und des entsprechenden Gewichts sowie die Zunahme der Größe aller Organe. Die Messungen von Gewicht, Länge, Kopfumfang, Körperzusammensetzung und Zahndurchbruch helfen bei der Beurteilung des normalen und standardmäßigen körperlichen Wachstums (Mona 2015).

Bei der kindlichen Entwicklung geht es um die Fähigkeit des Kindes, mit zunehmender Reife komplexere Aufgaben auszuführen. Die Entwicklung des Kindes ist in bestimmte Bereiche unterteilt, wie etwa motorische, sprachliche, kognitive, soziale und emotionale.

9.1.3 Das Kind und die Erfahrung von Krankheit

Das Kind ist sich, unabhängig vom Alter seiner Erkrankung und häufig auch des Schweregrads

seiner Erkrankung bewusst (Badon und Cesaro 2015). Dieses Bewusstsein leitet sich hauptsächlich aus der Wahrnehmung der Veränderungen des Körpers und des Wohlbefindens ab. Darüber hinaus wird die Krankheitswahrnehmung eines Kindes durch das eigene Maß an kognitiver Funktion, frühere Erfahrungen, die psycho-emotionale Struktur und die Qualität der Beziehungen bestimmt, die zu Bezugspersonen aufgebaut wurden. Diese Faktoren beeinflussen die Fähigkeit eines Kindes, die Bedeutung dessen zu verstehen, was passiert, und entsprechend darauf zu reagieren.

9.1.3.1 Krankenhausaufenthalt

Das Kind reagiert empfindlich auf die Erfahrung der Trennung, die die Krankheit mit sich bringt. Die Krankheit ist im Leben des Kindes ein einschneidendes Ereignis und verändert die Art und Weise, wie der Körper betrachtet und behandelt wird. Krankenhausaufenthalte verändern das physische und relationale Umfeld sowie das emotionale Klima und den gewohnten Erziehungsstil.

Während des Krankenhausaufenthalts verändert sich die Welt des Kindes, zum Beispiel verschwinden bestimmte Verantwortlichkeiten und viele Regeln oder sie werden ersetzt. Kinder werden zum Ziel therapeutischer Maßnahmen, manchmal mit wenig Rücksicht auf die Privatsphäre oder Vertraulichkeit, und das Kind wird von seiner eigenen Welt getrennt. Wenn diese Trennung innerhalb der Toleranzgrenzen des Kindes bleibt, wird sie in seine normale Entwicklung integriert. Übersteigt diese Trennung jedoch seine Toleranz, wird sie zu einer traumatischen Erfahrung und selbst zu einer Quelle von Angst und Stress (Badon und Cesaro 2015).

Das Kind hat oft nicht die Fähigkeit, die Ursachen und Logik der Ereignisse zu verstehen, die dazu führen, dass es aus seinem familiären Umfeld ausgeschlossen, von wichtigen Bezugspersonen getrennt und in die Obhut von Fremden gegeben wird. Das Kind erlebt den Krankenhausaufenthalt in der Regel mit einem Gefühl der Bedrohung, das in erster Linie auf die Unfähigkeit zurückzuführen ist, die Abwesenheit der Eltern zu verstehen und zu kontrollieren (Badon und Cesaro 2015).

9.1.4 Die HSZT-Erfahrung

Eine HSZT ist in der Regel eine elektive, geplante Behandlung. Kinder, die an einer bösartigen

Krankheit leiden und sich einer Transplantation unterziehen, haben häufig bereits frühere Therapien und Krankenhausaufenthalte zur Behandlung von Komplikationen wie Fieber, Schmerzen, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen sowie Phasen der Isolation hinter sich. Diese Krankheitserfahrung ist bei Patienten mit nicht bösartigen Krankheiten anders. Kinder mit nicht bösartigen Krankheiten und ihre Betreuer sehen sich manchmal kurz vor einer HSZT mit einer schweren Erkrankung konfrontiert, ohne über eine Behandlungserfahrung zu verfügen. Viele nicht bösartige Krankheiten sind jedoch angeboren, was bedeutet, dass die Patienten schon in der frühen Kindheit mit der (Belastung durch die) Krankheit konfrontiert waren. Das hospitalisierte Kind erhält wichtige Unterstützung von seiner Familie. Betreuer sind eingeladen, aktiv an der Versorgung ihres Kindes teilzunehmen, und während der Transplantationsphase bleibt ein/e Betreuer/in für gewöhnlich für die Dauer des Krankenhausaufenthalts beim Kind. Die Erfahrung mit HSZT sollte das psychosoziale Wachstum des Kindes nicht behindern und kann sogar zur Förderung der Entwicklung und des Selbstwertgefühls beitragen. Pflegefachpersonen spielen eine wichtige Rolle bei der emotionalen Unterstützung des Kindes und der Betreuer aus der Familie und können dem Kind helfen, seinen Zustand zu begreifen und negative Emotionen zu überwinden.

9.1.4.1 Die Erfahrungen von pädiatrischen Patienten mit der HSZT

Eine HSZT ist ein intensiver Behandlungsprozess und bietet die Möglichkeit einer Heilung, kann aber gleichzeitig eine Reihe von Gefühlen wie Angst und Depressionen sowie Verhaltensprobleme, psychosoziale Probleme und posttraumatische Stressreaktionen hervorrufen (Packman et al. 2010).

Viele dieser Probleme entstehen durch lange Krankenhausaufenthalte fern von zu Hause, der Schule und den Freunden, Isolation und eine ungewisse Zukunft. Diese Faktoren tragen zu einem hohen Maß an Emotionen bei der Aufnahme bei und eskalieren Berichten zufolge bis 1 Woche nach der HSZT (Phipps et al. 2002). Bei pädiatrischen HSZT-Patienten kann es zu mehreren Krankenhausaufenthalten kommen, die je nach Schwere der Komplikationen gelegentlich bis zu einem Jahr oder länger dauern können. Die HSZT und ihre unmittelbaren und späten Folgen haben erhebliche Auswirkungen auf das körper-

liche, emotionale, kognitive und soziale Wohlbefinden des Kindes und beeinträchtigen damit die Lebensqualität des Kindes stark.

Lebensqualität

Die Lebensqualität ist potenziell beeinträchtigt während aller Phasen der HSZT, also vor der Transplantation, während der akuten Phase nach der HSZT und während der Isolation und Wiedereingliederung in das Leben außerhalb des Krankenhauses. Zu den Prädiktoren der Lebensqualität vor der Transplantation gehören das Funktionieren der Familie und die individuellen Ressourcen. Es wird berichtet, dass Kinder, die wegen einer HSZT hospitalisiert werden, einen niedrigen Ausgangswert der Lebensqualität aufweisen. Die Lebensqualität verbessert sich jedoch bereits einige Monate nach der HSZT, kehrt innerhalb einiger Jahre nach der HSZT zum Ausgangswert zurück (Tremolada et al. 2009) und ist bei den meisten Kindern vergleichbar mit der von gesunden Gleichaltrigen (Di Giuseppe et al. 2020).

Kognitive Auswirkung

Die Wirkung der HSZT auf kognitive Fähigkeiten kann je nach Alter bei HSZT, Konditionierungsregime sowie Regimes mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (TBI) variieren. Je jünger das Kind bei HSZT ist, desto höher ist das Risiko für Defizite beim Intelligenzquotienten, der schulischen Leistung, der Feinmotorik und dem Gedächtnis. Ein Kind mit einem guten kognitiven Entwicklungsniveau zum Zeitpunkt der HSZT weist eventuell ein geringeres Risiko für eine kognitive Verschlechterung auf (Barrera et al. 2007).

Seelische Gesundheit und emotionale Probleme

Viele pädiatrische HSZT-Patienten zeigen ein bis zwei Jahre nach der HSZT eine stabile psychosoziale Anpassung oder Rückkehr zur Baseline-Funktion. In einigen Studien wurde jedoch berichtet, dass die psychiatrische Morbidität bei HSZT-Überlebenden höher ist als in der Allgemeinbevölkerung. Sie scheint mit einem niedrigeren Bildungsniveau und einer kürzeren Zeit nach der HSZT zu korrelieren. Darüber hinaus sind eine kürzere Zeit nach der HSZT, eine höhere Anzahl an schweren Infektionen, ein hoher Symptom-Score und ein niedriger Bildungsstand prädiktive Faktoren für eine höhere psychosoziale Belastung (Tremolada et al. 2009).

Eine solche psychosoziale Belastung ist nicht spezifisch für die unmittelbare Zeit nach der

Transplantation. Auch später nach der HSZT gibt es Probleme. Ein Jahr nach der HSZT, wenn viele Überlebende wieder in die Schule gehen, sind sie auf einem niedrigeren akademischen Niveau als es ihrem Alter entsprechen würde. Den Beschreibungen der Gleichaltrigen zufolge werden sie als häufiger in der Schule abwesend beschrieben, werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit als bester Freund ausgewählt und sind weniger sportlich und attraktiv. Jene, die lange Phasen der Isolation durchlaufen, können eine Verschlechterung bei der Sozialisation und Kommunikation aufweisen (Packman et al. 2010). Es besteht außerdem die Möglichkeit von langfristigen emotionalen und sozialen Verhaltensproblemen.

Depressionen und Angst

Kinder, die einer HSZT unterzogen werden, sind eine Hochrisikogruppe für Depression und Angst (Chang et al. 2012; Manookian et al. 2014). Dazu tragen unter anderem folgende Faktoren bei:

- Intensive medizinische Behandlungen
- Isolierung im Einzelzimmer (Packman et al. 2010)
- Sorgen der Eltern (Asadi et al. 2011)
- Unsicherheit und Kontrollverlust (Manookian et al. 2014)

Unterstützung und Förderung gesunder Bewältigungsstrategien

Eine Transplantation sollte als Chance auf Hoffnung für eine gesunde Zukunft und dauerhaftes Glück für das Kind angesehen werden. Wenn das Kind diese positive Einstellung beibehält und auf eine Genesung hofft, kann es positiv auf die Behandlung reagieren und Komplikationen überwinden (Manookian et al. 2014).

Wie erwartet, empfinden die meisten Kinder während der HSZT Furcht. Dieses Gefühl kann mit einem Mangel an Informationen oder Verständnis im Hinblick auf den Zustand des Kindes und den Transplantationsvorgang zusammenhängen. Klare und verständliche Antworten auf die Fragen des Kindes zu Krankheit, Behandlung und Prognose können ihm helfen, sich beruhigter und entspannter zu fühlen. Die Suche nach Informationen ist eine wichtige Bewältigungsstrategie für Kinder, die einer HSZT unterzogen werden. Der Entwicklungsstand und die psychische Verfassung sollten berücksichtigt werden, damit eine angemessene Kommunikation und Informationsvermittlung möglich wird.

Strategien zur Bewältigung eines wahrgenommenen medizinischen oder psychosozialen Stressors können sich je nach persönlichen Faktoren und Kontext im Laufe der Zeit ändern. Das Kind kann verschiedene Bewältigungsstrategien anwenden, die häufig kategorisiert werden:

- Annäherung (d. h. Informationssuche)
- Vermeidung (d. h. Ablenkung oder Distanzierung)
- Problemorientierung (d. h. Problemlösung)
- Emotionsorientierung (d. h. emotionale Unterstützung suchend)

Darüber hinaus beobachteten Bingen et al. (2012) sowohl vor als auch nach der HSZT, dass Wunschdenken, Ablenkung, kognitive Umstrukturierung und soziale Unterstützung eingesetzt wurden. Musiktherapie kann Kinder während ihres Krankenhausaufenthalts unterstützen und eine positive Wirkung auf die erlebte Lebensqualität haben (Uggla et al. 2018, 2019; Yates et al. 2018).

Soziale Unterstützung

Soziale Unterstützung ist die Wahrnehmung positiver Wertschätzung aus Beziehungen zu anderen, das Gefühl, geliebt zu werden, Teil einer Gruppe zu sein, die Bestätigung des Selbstwerts und eine verlässliche Bindung zu anderen (Barrera et al. 2007). Soziale Unterstützung wird für ein Kind, das einer HSZT unterzogen wird, als die wirksamste angesehen, unabhängig davon, ob sie von Familie, Freunden, Lehrern, Klassenkameraden sowie medizinischen, pflegerischen oder psychosozialen Anbietern stammt. Sie ist sowohl instrumenteller als auch emotionaler Natur und das Kind kann sie direkt in Form von Krankenhausbesuchen oder über Telekommunikation (z. B. Videoanrufe, Telefongespräche oder SMS, soziale Online-Netzwerke und E-Mails) wahrnehmen. Es wurde festgestellt, dass bei pädiatrischen Patienten, die einer HSZT unterzogen werden, eine als größer oder positiver wahrgenommene soziale Unterstützung mit positiver Anpassung, geringerer Belastung und höherem Selbstwertgefühl assoziiert ist (Barrera et al. 2007).

Es ist wichtig, dass das Kind Unterstützung von den Geschwistern erfährt. Dies kann die Toleranz gegenüber schwierigen Bedingungen während der HSZT erhöhen und den Fortschritt und die Genesung fördern. In dieser Zeit können sich tiefe Geschwisterfreundschaften entwickeln, die vom Wunsch getragen werden, mehr Hilfe zu leisten, insbesondere wenn sich das kranke Ge-

schwisterkind einsam fühlt. Wenn Stammzellen von einem Geschwisterkind gespendet werden, hat das kranke Kind für dieses Geschwisterkind positivere Gefühle (Manookian et al. 2014).

9.1.4.2 Die HSZT-Erfahrungen der Eltern

Eine HSZT ist eine ungewohnte, beängstigende, beunruhigende und belastende Erfahrung für die Eltern des Kindes, das dieser Behandlung unterzogen wird (Asadi et al. 2011).

Dafür sind mehrere patientenorientierte Gründe bekannt, darunter:

- Familiäre und finanzielle Belastungen
- Schuldgefühle
- Einsamkeit
- Hoffnungslosigkeit
- Furcht vor Krankheitsrezidiven
- Umzug zum Transplantationszentrum
- Wohnen in zwei separaten Haushalten
- Pendeln zwischen Zuhause und Transplantationszentrum
- Andere Aufgaben von Familienmitgliedern und Betreuern
- Arbeitsbezogene Veränderungen
- Lange Krankenhausaufenthalte
- Einwilligungserklärung der Eltern für das HSZT-Verfahren
- Therapietreue
- HSZT-bezogene Komplikationen

Während der HSZT entwickeln die Eltern hohe Erwartungen im Hinblick auf ein erfolgreiches Ergebnis und haben Angst vor einem möglichen Versagen. Der Zustand des Kindes kann bei den Eltern Sorgen, Ängste und Depressionen auslösen. Körperliche, emotionale und kognitive Erschöpfung oder Burnout bei Eltern können sich negativ auf ihre Fähigkeit auswirken, die Bedürfnisse ihres Kindes zu erfüllen. Sie könnten sich in einer extremen Krise befinden und nicht in der Lage sein, ihre Kinder zu versorgen oder traditionelle elterliche Aufgaben zu erfüllen, was zu Hoffnungslosigkeit, Sorge und Schuldgefühlen führt. Die psychischen Reaktionen der Eltern können sich wiederum negativ auf das Kind auswirken. Die psychische Belastung der Eltern bleibt bestehen, wenn das Kind aus dem Krankenhaus entlassen wird. Burnout bei Müttern und Vätern ist bis zu 5 Jahre nach einer HSZT mit der Anzahl und Schwere der Spätfolgen des Kindes assoziiert (Norberg et al. 2014). Es wird empfohlen, dass die Eltern des Kindes, das einer HSZT unterzogen wurde, nachbeobachtet werden und

psychologische Unterstützung erhalten, insbesondere jene, deren Kind an Spätfolgen leidet.

Die übliche Bewältigungsstrategie unter Familien ist die Inanspruchnahme sozialer Unterstützung. Die Interaktionen der Eltern mit ihrem Unterstützungsnetzwerk können Stress abbauen und den Eltern eine Anpassung ermöglichen. Einige Eltern sind der Meinung, dass die Kommunikation mit Familienmitgliedern anderer Patienten dabei hilft, Informationen zu sammeln und Erfahrungen auszutauschen, und dass sie so ihre Emotionen in den Griff bekommen, Furcht abbauen und sich anpassen können (Badon und Cesaro 2015). Betreuer versuchen auch, die Situation zu bewältigen, indem sie sich aktiv beteiligen und Fragen zur Krankheit ihres Kindes und zu den Verfahren, die mit der Hilfe für das Kind verbunden sind, stellen. Eltern, die ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Stressimpfungstraining in einem Gruppenformat erhielten, wiesen niedrigere Angstwerte und höhere positive Selbstbewertungs-Scores auf (Packman et al. 2010).

Zunehmend fungieren Eltern als haploidente Spender für ihr krankes Kind. Eltern und Spender zu sein ist eine doppelte Aufgabe. Abhängig von den Ergebnissen der HSZT kann dies unterschiedlich erlebt werden. Die elterliche Doppelrolle erfordert spezifische Anleitung und Nachbeobachtung (van Walraven et al. 2012; Aguilera et al. 2022; Schaefer et al. 2022).

Eine therapeutische Allianz bilden

Die Eltern und das Behandlungsteam müssen sich zusammenschließen und eine therapeutische Allianz bilden. Die Eltern sollten angemessen in das multidisziplinäre Gesundheitsteam integriert werden. Die Erklärungen des Behandlungsteams zum Transplantationsvorgang können ihnen helfen, die Bedingungen besser zu verstehen, und somit die elterliche Angst und Furcht vor der Ungewissheit lindern und die emotionale Belastung weiter reduzieren. Eltern können von Fachleuten mit einem Gespräch über ihre Vorstellungen von „guten Eltern“ unterstützt werden. Diese Vorstellungen umfassen persönliche Definitionen der Eltern, wie sie während des Behandlungsprozesses „gute Eltern“ sein können, etwa in der Entscheidungsfindung (Neumann et al. 2021).

9.1.4.3 Erfahrung von Geschwister-Spendern bei HSZT

Passende Geschwister-Spender werden aufgrund des geringeren Komplikationsrisikos häufig gegenüber nicht verwandten Spendern bevorzugt.

Die meisten Familienmitglieder empfinden die Erfahrung des Spendens als positiv, trotz einiger Bedenken über den Spendevorgang selbst (Pentz et al. 2014). Geschwister-Spender sind aktiv an den Bemühungen um die Heilung des kranken Geschwisterkindes beteiligt. Sie haben eine doppelte Aufgabe: als Familienmitglieder erleben sie die schwere Situation einer lebensbedrohlichen Erkrankung eines ihrer Geschwister. Als Spender werden sie einem invasiven medizinischen Verfahren ausgesetzt, das zusätzlich Angst, Stress und Unsicherheit hervorruft und sie in eine komplexe Situation bringt (Munzenberger et al. 1999; Williams et al. 2003). Wenn eine enge Beziehung zwischen Geschwistern besteht, kann man eher davon ausgehen, dass die Spende auf die Psyche des Spenders positiv wirkt (Vogel 2011). Bei Geschwister-Spendern besteht jedoch das Risiko, dass sie emotionale Störungen wie posttraumatische Stressreaktionen, Angst und geringes Selbstwertgefühl entwickeln, was möglicherweise zu langfristigen Belastungsreaktionen führen kann (Packman et al. 2010). Die Möglichkeit dieser Probleme sollte beachtet werden. Während der Abklärung vor der Transplantation können potenzielle Spender Ängste und Befürchtungen hinsichtlich der Verfahren zur Feststellung der Spendereignung und zur Spende selbst haben (Bauk und Andrews 2013). Passende Geschwister können zufrieden und stolz sein, dass sie als Spender geeignet sind. Nicht passende Geschwister fühlen sich möglicherweise unzulänglich oder abgelehnt und nicht in den Transplantationsprozess einbezogen. Sobald die HLA-Typisierung die Kompatibilität eines Geschwisterkindes bestätigt hat, umfasst die Vorbereitung der meisten hämatopoetischen Stammzellspender sowohl die Bestimmung der Risiken für den Empfänger als auch der Risiken für den Spender. Es ist auch wichtig zu bedenken, dass diese verschiedenen Tests den pädiatrischen Spender überfordern können, und die Bedeutung der Erklärung ihrer Notwendigkeit darf nicht unterschätzt werden. Die Vorbereitung kann erhebliche Auswirkungen auf die Familie haben. 2010 veröffentlichte die American Academy of Pediatrics eine Richtlinie zu Kindern als hämatopoetische Stammzellspender. Kinder können nach ethischen Grundsätzen als Spender fungieren, wenn fünf Kriterien erfüllt sind:

1. Es gibt keinen medizinisch gleichwertigen histokompatiblen erwachsenen Verwandten, der bereit und in der Lage ist zu spenden.

2. Es besteht eine starke persönliche und emotional positive Beziehung zwischen Spender und Empfänger.
3. Es besteht eine begründete Wahrscheinlichkeit, dass der Empfänger davon profitieren wird.
4. Die klinischen, emotionalen und psychosozialen Risiken für den Spender werden minimal gehalten und stehen in einem angemessenen Verhältnis zu den Vorteilen, die für den Spender und den Empfänger erwartet werden.
5. Die Erlaubnis der Eltern und gegebenenfalls die Zustimmung des Kindes werden eingeholt. Es wird auch empfohlen, dass das Spenderkind einen Spendervertreter oder vergleichbare Unterstützung mit Fachkenntnissen in der pädiatrischen Entwicklung hat, der für alle Personen bestellt werden sollte, die noch nicht volljährig sind (Committee on Bioethics 2010).

Der HSZT-Prozess kann den Zusammenhalt in der Familie stärken, die Beziehungen zum kranken Geschwisterkind verbessern und ein Gefühl von Stolz und Glück über die Spende vermitteln (Vogel 2011; Hutt et al. 2015). Wiener et al. (2007) stellten fest, dass für jüngere Spender eher die Schmerzen der Spende im Vordergrund stehen und sie zu geringem Selbstwertgefühl, Angst und Depression neigen. Umgekehrt berichten ältere Geschwister-Spender ein geringeres Maß an Ängsten, wahrscheinlich weil sie in der Lage sind, den Spendevorgang globaler zu betrachten.

Studien zu physischen Aspekten und zur Sicherheit der Stammzellgewinnung bei pädiatrischen Geschwistern kamen zu dem Schluss, dass es sich auch bei Kleinkindern um ein sicheres Verfahren handelt (Pulsipher et al. 2005; Styczynski et al. 2012). Es gibt potenzielle physiologische Risiken und Nebenwirkungen der Spende, am häufigsten treten Schmerzen, Ermüdung und vorübergehende Veränderungen der Leukozyten-, Hämoglobin- und Thrombozytenwerte auf. In den Tagen unmittelbar nach der Spende muss das Personal den Spender sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen, Infektionen und anderen akuten Komplikationen des Spendeverfahrens untersuchen. Das Gefühl, für das Transplantatonergebnis verantwortlich zu sein, ist für Geschwister-Spender von besonderer Bedeutung. Schlechte Bewältigung bei Geschwister-Spendern kann teilweise auf fehlende Informationen

über den Transplantationsprozess zurückgeführt werden (Wiener et al. 2007).

Die Pflegefachperson kann eine wichtige Rolle bei der Verringerung der Belastung und Angst des Geschwister-Spenders vor der bevorstehenden Spende spielen. Die Pflegefachperson kann dem Kind auch helfen, sich auf die Erfahrung vorzubereiten und sich schneller daran anzupassen, indem sie genaue und altersgerechte Informationen über das Verfahren liefert. Durch diese Informationen werden angsterregende medizinische Verfahren vorhersehbarer, die Wahrscheinlichkeit einer weniger belastenden Erfahrung und einer schnelleren Erholung steigt. Die Pflegefachperson kann dem Kind auch die Gelegenheit geben, Emotionen, Sorgen und Fragen auszusprechen, um Angst und Schuld zu bewältigen, Eltern in die Vorbereitung und Nachbeobachtung des Spenders einbeziehen, um die Kommunikation in der Familie während der HSZT sicherzustellen, und eine Führung durch das Krankenhaus und Vorstellung des Personals organisieren.

9.1.5 Zentrale pflegerische Betreuung von Patienten und Bezugspersonen während einer HSZT

Psychologische und emotionale Aspekte der pädiatrischen Erfahrung sind komplex und vielschichtig. Gesundheitspersonal, das sich um das kranke Kind kümmert, sollte privilegierter Zuhörer des Kindes und empfänglich für den Standpunkt des Kindes sein und Gelegenheiten zum Sprechen schaffen.

9.1.5.1 Beziehung zwischen Pflegefachperson, Bezugsperson und Kind

Der Ansatz des pädiatrischen Teams ist stark durch zwischenmenschliche und Kommunikationsmethoden gekennzeichnet, die sich auf einfühlsames Verstehen, Lächeln, Geduld und Sanftheit stützen. Die Beziehung zwischen Pflegefachpersonen und Kindern, vor allem aber zwischen Pflegefachpersonen und Eltern, lässt sich schwer zusammenfassen. Diese Dreiecksbeziehung umfasst jedoch viele Mechanismen, Rollen und Funktionen sowie Auswirkungen auf verschiedene Aspekte der Persönlichkeit und des Charakters.

9.1.5.2 Pflegerische Beteiligung an der Versorgung von Kindern während einer HSZT

Für eine wirksame Kommunikation müssen Fachkräfte ihre Fähigkeit zum Zuhören und Beobachten verbessern und die Fähigkeit trainieren, Ideen und Gefühle an andere weiterzugeben.

Information und Beruhigung

Durch einen altersgerechten Dialog kann das Gesundheitspersonal dem kranken Kind den Sinn des Geschehens, die Notwendigkeit von furchterregenden Eingriffen, das Erkennen und die Bedeutung von Ängsten erklären. Das Kind muss wissen, dass es niemals allein gelassen wird und nichts passieren wird, das nicht zuerst von jemand anderem kontrolliert oder entschieden wurde, dem sie vertrauen (Manookian et al. 2014).

Ein gut informiertes Kind kann sich dessen bewusst werden, was in seinem Leben geschieht, eine größere Vertrautheit mit dem „feindlichen“ Krankenhausumfeld entwickeln und in der Lage sein, in der Behandlung mitzuarbeiten. Die Kommunikation über den Transplantationsprozess zwischen dem Pflegepersonal, dem Kind und der Familie kann durch die unterschiedlichen Meinungen darüber, was dem kranken Kind erklärt werden soll, weiter erschwert werden. Im Allgemeinen ist eine Haltung vorzuziehen, die den Willen der Eltern respektiert. Dies kann aber zu Schwierigkeiten führen, wenn das Kind selbst nach anderen Informationen fragt oder sucht. Die Informationen erlauben jedoch eine Reduktion der Schmerzwahrnehmung, eine Erhöhung der Compliance des Kindes und eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität im Krankenhaus (Badon und Cesaro 2015). Das Kind, welches berichtet, dass in seiner Familie Gefühle freier geäußert werden, erlebt die Transplantationsphase als weniger belastend. Offenheit und Ehrlichkeit in der Kommunikation im familiären Umfeld können das emotionale Wohlbefinden des Kindes verbessern und seine Resilienz nach Abschluss des HSZT-Verfahrens weiter fördern (Packman et al. 2010).

Zuhören

Die Fähigkeit zum Zuhören ermöglicht uns, konstruktive Beziehungen aufzubauen. Echtes Zuhören setzt Aufmerksamkeit, Interesse, Toleranz, Verständnis und Akzeptanz des anderen voraus. All dies sind notwendige Voraussetzungen für den Aufbau einer offenen Beziehung, in der es für das Kind einfacher ist, sich auszudrücken

und Auskunft über sich selbst zu geben. Es ist hilfreich, den Patienten zu ermutigen, sich frei zu äußern. So kann die Pflegefachperson nicht nur seine Belastung in Grenzen halten sondern auch die Organisation seiner Persönlichkeit und die Abwehrmechanismen, die er zur Bewältigung der Situation einsetzt, besser verstehen (Badon und Cesaro 2015).

Psychologischer Betreuungsdienst

Psychologische Betreuungsdienste sind gut entwickelt und gelten als Versorgungsstandard in pädiatrischen HSZT-Settings. Die psychologische Unterstützung und Betreuung wird daher als Begleitung eines gesamten Familiensystems in allen Phasen des Transplantationspfades angelegt. Die Anwesenheit eines Psychologen bei einem Kind, das einer HSZT unterzogen wird:

- Ermöglicht die Entwicklung bedeutungsvoller Beziehungen
- Erleichtert das Verständnis für die Krankheit des Kindes in ihrer ganzen Komplexität
- Erleichtert die Bitte um Hilfe, ob ausdrücklich oder stillschweigend, angesichts praktischer Schwierigkeiten, organisatorischer, relationaler und emotionaler Probleme.

Die Intervention muss altersgerecht sein, und selbst wenn der Elternteil immer im Isolierzimmer anwesend ist, kann man versuchen, einige ungestörte Momente zwischen Patient und Psychologen zu finden. Das Augenmerk auf psychologische und psychopathologische Aspekte bleibt nicht auf spezielle Interventionen beschränkt, sondern muss jeden Tag von allen Mitarbeitern gelebt werden. Auch das Pflegefachpersonal kann, wenn es geschult ist, in die Rolle des Beraters schlüpfen (Barrera et al. 2007).

9.1.5.3 Entscheidungsfindung

Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung und Versorgung von Kindern, die sich einer HSZT unterziehen, und ihrer Betreuer ist die Entscheidungsfindung. Es werden mehrere Entscheidungen über die Behandlung und Versorgung getroffen, beginnend mit der Entscheidung für eine HSZT. Die Eltern können die HSZT-Entscheidung als einen vom Arzt geleiteten Plan erleben, dem sie folgen (Pentz et al. 2012; Mekelenkamp et al. 2020). Bei anderen wird die Entscheidung eher als gemeinsame Entscheidung angelegt oder erlebt, beispielsweise bei der Sichelzellerkrankheit (Bakshi et al. 2017; Khemani et al. 2018; Mekelenkamp

et al. 2021). Da es sich bei einer HSZT um eine intensive Behandlung mit möglichen schwerwiegenden Risiken handelt, ist es wichtig, die persönlichen Präferenzen für die aktuelle und zukünftige Versorgung mit Kindern und ihren Betreuern zu besprechen. Es ist notwendig, sich ausreichend Zeit zu nehmen, um alle Optionen zu besprechen, einschließlich der Vor- und Nachteile, gefolgt von einem Gespräch über Präferenzen und Werte, um diese in die Entscheidung einzubeziehen.

9.2 Transplantation bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen

9.2.1 Einführung

In den Jahren nach Beginn der Pubertät durchläuft ein junger Mensch wohl die schnellsten und prägendsten Veränderungen seines Lebens. Der Übergang vom Kind zum Erwachsenen kann durch eine Krankenhausbehandlung im Rahmen einer HSZT stark beeinträchtigt werden. Heranwachsende/Jugendliche oder junge Erwachsene stellen das Gesundheitspersonal vor einzigartige Herausforderungen, und es ist wichtig, dass die Versorgungseinrichtungen so konzipiert sind, dass sie die besonderen Bedürfnisse junger Menschen und ihrer Familien ansprechen und ihnen gerecht werden. Die Definition eines Heranwachsenden/Jugendlichen oder jungen Erwachsenen im Gesundheitswesen variiert weltweit. In Großbritannien gelten Personen zwischen 13 und 24 Jahren oder 16 und 24 Jahren als Heranwachsende und junge Erwachsene (Adolescents and Young Adults, AYA) oder Jugendliche und junge Erwachsene (Teenager and Young Adult, TYA); in einigen Ländern kann dies jedoch auch Personen in ihren 30ern einschließen. In Deutschland gelten per Gesetz Personen zwischen 14 bis einschließlich 17 Jahren als Jugendliche. Personen ab 18 bis 26 Jahren werden als junge Volljährige/ bzw. junge Erwachsene angesehen (Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz – Sozialgesetzbuch, 1990, verfügbar unter www.gesetze-im-internet.de/sgb_8/BJNR111630990.html; abgerufen am 04.02.2024). Eine Krebsdiagnose bei jungen Menschen ist selten, sie machen weniger als 1 % aller neuen Krebserkrankungen im Vereinigten Königreich aus. Krebs ist jedoch die zweithäufigste Todesursache in dieser Altersgruppe (TCT 2016). Die Zahlen sind seit

1990 um 10 % gestiegen, blieben aber im letzten Jahrzehnt stabil (Cancer Research 2022). Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe sind anders als bei Kindern und älteren Erwachsenen und können schwieriger zu behandeln sein. Da Krebserkrankungen bei AYA im Gesundheitswesen selten vorkommen, kommt es zu Verzögerungen bei der Diagnose – das Gesundheitspersonal erkennt die Warnsignale nicht (NHS England 2013). AYAs benötigen Unterstützung, die auf diese Altersgruppe zugeschnitten ist; die Behandlung in Einrichtungen für Kinder oder Erwachsene wird ihnen nicht gerecht. Als Reaktion darauf zielt die vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) veröffentlichte Leitlinie darauf ab, die Leistungen und Versorgung auf die Bedürfnisse des TYA-Patienten abzustimmen, der zwischen 13 und 24 Jahre alt ist (National Institute for Health and Clinical Excellence 2014). Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, benötigen eine langfristige klinische Versorgung über die akute Phase der Transplantation hinaus und werden für einen bedeutenden Zeitraum nach der Knochenmarkerholung und Entlassung aus der stationären Versorgung regelmäßig mit Transplantationsärzten und dem multidisziplinären Team (MDT) in Kontakt sein. Die Versorgung muss in einer altersgerechten Umgebung von medizinischen Fachkräften durchgeführt werden, die in der Versorgung von AYAs erfahren sind.

9.2.2 Spezielle Indikationen für HSZT bei AYA

Die häufigste Indikation für HSZT ist die Behandlung der bösartigen hämatologischen Erkrankungen Lymphom und akute Leukämie (Sureda et al. 2015). Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, akuter lymphoblastischer Leukämie oder akuter myeloischer Leukämie wird eine HSZT in Betracht gezogen, wenn sie eine Hochrisiko-, refraktäre oder rezidierte Erkrankung haben. Im Falle eines Hodgkin-Lymphoms empfehlen die Leitlinien für Jugendliche, eine HSZT zu vermeiden, wenn der Patient nach der Erstlinien-Chemotherapie eine Vollremission (*complete remission*, CR) erreicht, da diese allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie in der Regel zu erfolgreichen Langzeitergebnissen führt. Wenn ein Patient jedoch eine Zweit- oder Drittlinienbehandlung benötigt, tritt die Notwen-

digkeit einer HSZT stärker in den Vordergrund (Sureda et al. 2015). Die Standardempfehlungen sehen eine autologe Transplantation nach erreichter CR nach Zweitlinienbehandlung vor. Wenn in diesem Stadium keine Remission erreicht wird, besteht die Möglichkeit einer Allogtransplantation, die jedoch eingehendere Diskussion bei lokalen MDT-Meetings erfordert. Vollintensive allogene Transplantate werden routinemäßig eher bei jüngeren Erwachsenen angewendet als bei älteren Patienten, da sie tendenziell keine mit dem Alter assoziierten Komorbiditäten haben, wie etwa Herzerkrankungen, und daher eine stärkere Konditionierung vertragen können.

Eine kleine Anzahl von HSZTs wird jedes Jahr bei soliden Tumoren durchgeführt. Laut den Daten der British Society for Bone Marrow Transplant (BSBMT) wurden im Jahr 2020 117 autologe Transplantationen bei Patienten jeden Alters mit soliden Tumoren in Großbritannien und Irland durchgeführt (BSBMT 2020). Zu den soliden Tumoren, bei denen eine HSZT am häufigsten angewendet wird, gehören Neuroblastom, Keimzell- und Ewing-Sarkom, wobei Ärzte Transplantationen einsetzen, um die Dosisintensität erhöhen zu können. Dies ist jedoch im Abnehmen begriffen, da für diese Erkrankungen zunehmend andere Behandlungslinien verfügbar werden. (Gratwohl et al. 2004).

9.2.3 Überlegungen zur Pflege

9.2.3.1 Risikoverhalten und fehlende Compliance

Das Teenageralter kann eine Zeit des Risikoverhaltens sein, in der Heranwachsende die Grenzen ihrer wachsenden Unabhängigkeit ausloten. Während Gleichaltrigen mehr Freiheiten eingeräumt werden, sieht sich ein junger Mensch mit einer Krebsdiagnose häufig in einer erneuten Abhängigkeitsbeziehung zu seiner Familie. Durch Rauchen, Alkoholkonsum, Freizeitdrogen und unsichere sexuelle Praktiken versuchen Jugendliche mitunter, ein gewisses Maß an Kontrolle wiederzuerlangen, das sie auch in der Entscheidung über das Ausmaß an Therapietreue erleben. Im Rahmen einer HSZT kann riskantes Verhalten das Risiko für Organtoxizität und Infektionen erhöhen. Fehlende Therapietreue in Bezug auf unterstützende Medikamente wie Anti-Infektiva und Immunsuppressiva erhöht die Morbiditäts-

und Mortalitätsrate der HSZT. Dass Jugendliche langfristige Folgen häufig ausblenden und die Auswirkungen der fehlenden Compliance nicht sofort offensichtlich sind, kann dieses Verhalten verstärken. Gleichermäßen kann es bei unmittelbaren Nebenwirkungen der Therapie, z. B. Übelkeit und Gewichtszunahme, sein, dass sich der Patient weniger an ärztliche Anweisungen hält. Dies beeinflusst den Erfolg der Behandlung; therapietreue Patienten haben fast dreimal häufiger ein besseres Ergebnis als Patienten mit mangelnder Compliance (Taddeo et al. 2008).

Geschlecht, sozioökonomischer Status und ethnische Herkunft haben keinen Einfluss auf die Therapietreue (Kondryn et al. 2011), finanzielle Schwierigkeiten können bei Patienten, die weite Strecken zur Behandlung zurücklegen müssen, sehr wohl von Bedeutung sein. Depression und vermindertes Selbstwertgefühl können die Häufigkeit der Non-Compliance erhöhen, ebenso die Wahrnehmung des Schweregrads der Erkrankung. Die Beziehung zwischen dem Patienten und seiner Familie kann sich darauf auswirken, wie therapietreu ein junger Mensch ist, familiäre Konflikte können die Therapietreue gefährden. Junge Patienten, die auf einer spezialisierten Station für junge Erwachsene behandelt werden, sind mit höherer Wahrscheinlichkeit therapietreu als diejenigen, die auf einer Krebsstation für Erwachsene behandelt werden, was für die Einrichtung von klinischen Bereichen spricht, die auf die Versorgung von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen ausgerichtet sind. Darauf wird in diesem Kapitel näher eingegangen.

das Gesundheitspersonal sollte die Anzeichen einer fehlenden Therapietreue erkennen und ein offenes und ehrliches Gespräch mit dem Patienten führen. Vertraulichkeit sollte gewahrt werden. In den Fällen, in denen Risikoverhalten aufgedeckt wird und andere Mitglieder des Teams oder externe Einrichtungen informiert werden müssen, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden. Gesunde Lebensgewohnheiten sollten gefördert werden, dabei soll dem Patienten nicht wertend und vorurteilsfrei begegnet werden. Es ist wichtig, dass die jungen Patienten wissen, wo die Grenzen während des Krankenhausaufenthalts liegen und wie sie sich vor Ort zu verhalten haben. Die betrieblichen Richtlinien müssen das Personal darin unterstützen, Risikoverhalten im medizinischen Umfeld zu unterbinden (TCT 2012). Gesundheitspersonal, das Schwierigkeiten hat, seine Patienten zur Therapietreue zu bewegen, sollte den Fall den

psychosozialen MDTs vorlegen und eine umfassende Diskussion anstreben.

9.2.3.2 Fertilität (Fruchtbarkeit)

Die Fruchtbarkeit wurde an anderer Stelle in diesem Buch behandelt, doch gibt es in dieser Altersgruppe besondere Herausforderungen, auf die in diesem Abschnitt eingegangen wird. TBI und hochdosierte Chemotherapie zur Konditionierung verursachen mit hoher Wahrscheinlichkeit Unfruchtbarkeit. Da bei TYA-Patienten häufig eine volle Konditionierung gewählt wird, macht dies das Risiko der Unfruchtbarkeit zu einer wahrscheinlichen Nebenwirkung der Transplantation. Gegebenenfalls müssen die Patienten über die Möglichkeiten der Erhaltung der Fruchtbarkeit im Rahmen der Transplantationsvorbereitung aufgeklärt werden und die Möglichkeit erhalten, sich mit ihren Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit vertraut zu machen. Dies kann aufgrund der Dringlichkeit der Transplantation mitunter schwierig sein.

Johson und Kroon (2013) stellten fest, dass bis zu 54 % der Onkologen mit AYA-Patienten nicht über das Thema Fruchtbarkeit sprachen. Eine Kommunikationshürde ist auch das Unbehagen sowohl bei TYA-Patienten als auch bei Ärzten, mit dem das Thema Fruchtbarkeit verbunden ist. Ärzte wählen bei jungen Patienten mitunter einen eher scherzhaften Ton und finden es schwierig, heikle Themen anzusprechen (Quinn et al. 2009). Die Patienten sind oft verwirrt und verängstigt, was die möglichen Auswirkungen der Krebsbehandlung angeht. Viele können sich auch nicht vorstellen, welche Folgen Fragen der Fruchtbarkeit für ihre Zukunft haben werden (TCT 2012).

Bei Männern nach der Pubertät kann die Erhaltung der Fruchtbarkeit durch die Gewinnung von Samenproben erreicht werden. Bevor derartige Maßnahmen ergriffen werden, sollte geklärt werden, dass die Probe mittels Masturbation gewonnen wird, damit der Patient weiß, was ihn erwartet. Den Vorgang der konservierten Aufbewahrung von Spermia empfinden manche als peinlich. Wird keine Samenprobe gewonnen und aufbewahrt, fühlt sich der junge Mensch eventuell im Stich gelassen und enttäuscht. Hervorzuheben ist, dass nicht alle Versuche der Spermakonservierung erfolgreich sind, insbesondere im Zusammenhang mit einer hohen Krankheitslast.

Die Erhaltung der weiblichen Fruchtbarkeit ein komplexerer Prozess. Eine Stimulation der Eierstöcke und Entnahme von Eizellen können in Betracht gezogen werden, doch sind diese

Methoden bisher nur begrenzt erfolgreich. Die Entnahme von Embryonen kann in dieser Altersgruppe schwierig sein, da die Bereitschaft, den derzeitigen Partner als potenziellen Lebenspartner zu betrachten, wahrscheinlich noch nicht gegeben ist (Levine und Stern 2010). Hinzu kommt der Zeitfaktor, denn es kann bei Frauen 2 bis 4 Wochen dauern, bis man reproduktives Material erhält. Eine Option für andere Krebsbehandlungen ist die Verwendung eines Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogen, Triptorelin, um die Menstruation zu unterdrücken, die Fertilitätstoxizität zu reduzieren und das Blutungsrisiko zu senken. Bei anderen Krebsbehandlungen hat sich gezeigt, dass es die Ovarialinsuffizienz reduziert, bei HSZT-Zielgruppen funktioniert dies allerdings weniger gut. Das Thema Erhaltung der Fruchtbarkeit sollte mit weiblichen Patienten umfassend besprochen werden und sie sollten die Möglichkeit einer Überweisung zu einem Fertilitätsexperten im Rahmen der HSZT-Vorbereitung erhalten.

Die Gespräche über die Erhaltung der Fruchtbarkeit sollten so früh wie möglich stattfinden, und die Eltern sollten einbezogen werden, um den jungen Menschen bei der Entscheidungsfindung zu unterstützen. Psychologische Unterstützung sollte angeboten werden, da Unfruchtbarkeit einer der einschneidendsten Aspekte bei Langzeitüberlebenden sein kann und die Unfähigkeit, ein Kind zu bekommen, mit vielen kulturellen, religiösen und sozialen Stigmata belegt sein kann.

9.2.3.3 Auswirkung der Behandlung auf die Familie

Gesundheitspersonal, das TYA betreut, muss sich auch um die Familie kümmern und die Versorgung ganzheitlich angehen. Im Alter von 13–24 Jahren durchlaufen junge Menschen viele Entwicklungen in Bezug auf die Familie. Sie können immer noch von ihren Eltern abhängig sein, sie können aber auch selbst Kinder und Verantwortung haben. Die Betreuung muss entsprechend angepasst werden.

Bei TYA-Patienten, die Eltern sind, sind die Kinder oft Babys und Vorschulkinder. Moore und Rauch (2006) beschrieben, was Eltern dieser Altersgruppe im Rahmen einer Krebsdiagnose erwarten können; selbst mit altersgerechter Erklärung werden Kinder unter 5 Jahren mit dieser Diagnose und den mit einer HSZT verbundenen Zielen nur wenig anfangen können. Was sie merken werden, ist das Fehlen eines Elternteils, Stress im Haushalt und Veränderungen im Alltag. Anstatt

zu verstehen, dass diese durch die Krankheit verursacht werden, könnte das Kind glauben, dass es irgendwie für die Abwesenheit verantwortlich ist. Eltern werden eventuell auch eine Regression des Verhaltens des Kindes feststellen, etwa Bettnässen bei bereits sauberen Kindern.

Bei Eltern von HSZT-Patienten kann es zu einer erheblichen Belastung der Beziehung zwischen den Partnern kommen. In der Studie von Long and Marsland (2011) stellten die Autoren fest, dass die Bedürfnisse der Eltern zurückgestellt und die Bedürfnisse des TYA-Patienten priorisiert wurden. Im Falle eines Krankenhausaufenthalts stellt die Trennung zwischen den Eltern eine noch größere Belastung dar, da die Kommunikation, die Interaktion und die Nähe zwischen den Ehepartnern abnehmen. Die Reaktion auf den Behandlungsprozess kann bei den Partnern unterschiedlich sein. Ein Partner versucht möglicherweise, seine Gefühle zu unterdrücken, um für die Familie stark zu bleiben, wodurch der andere sich ziemlich isoliert fühlt. Unterschiedliche Herangehensweisen können emotionale Distanz und Gefühle der Einsamkeit hervorrufen. In einigen Partnerschaften kann die Erfahrung, ein Kind mit Krebs zu haben, die Partnerschaft jedoch stärker machen, wenn der Partner als Hauptquelle der Unterstützung angesehen wird.

Geschwister junger Krebspatienten erleben Chaos in ihrem Familienleben, was sich auf die Familiendynamik und ihr Selbstwertgefühl auswirkt (Yang et al. 2013). Geschwister sollten im Gespräch über HSZT berücksichtigt werden. Sie benötigen möglicherweise Unterstützung von Psychologen oder Jugendbetreuern, um sich an die Veränderungen in ihrer Familiendynamik anzupassen. Die Zeit mit einem kranken Geschwisterkind kann die Empathie des gesunden Kindes steigern und die familiären Beziehungen verbessern. Zentren, die TYA betreuen, sollten ein familiäres Umfeld fördern und Geschwister wenn möglich in Aktivitäten einbeziehen.

Im Gegensatz zu anderen Bereichen der Medizin können Familienmitglieder direkt an der Behandlung von HSZT-Patienten beteiligt sein, indem sie Stammzellspender und dadurch ebenfalls Patienten werden. Geschwister sind in der Regel die erste Option für eine Stammzellspende. Dies kann ein ethisches Dilemma für Eltern und medizinisches Personal schaffen, insbesondere wenn der potenzielle Spender minderjährig ist. Was, wenn das Kind sich weigert? Was sind die Grenzen der elterlichen Entscheidung? Was sind die Konsequenzen für das Kind, das spendet? Die

britische Human Tissue Authority gibt in ihren Leitlinien für 2017 Empfehlungen zur Einwilligung eines Minderjährigen in die Stammzellgewinnung ab (Human Tissue Authority 2015).

Es besteht ein erhebliches Potenzial für psychologische Auswirkungen auf die Geschwister, die sich einer HLA-Gewebetypisierung unterziehen, unabhängig davon, ob sie sich tatsächlich als passend erweisen oder nicht. In der Studie von Macleod et al. (2003) gaben Geschwister an, sie hätten das Gefühl, „keine Wahl“ bezüglich der Testung und, im Falle einer Übereinstimmung, der Spende zu haben. Ein Zögern lag oft nicht daran, dass sie nicht helfen wollten, sondern an ihrer Furcht vor dem Verfahren. Geschwister, die nicht passten, sprachen von Erleichterung, aber auch von Schuldgefühlen. Wenn sie passten, aber das Geschwisterkind während oder nach der Behandlung verstarb, empfanden die Spender Wut und gaben sich selbst die Schuld, insbesondere in Fällen von Transplantatversagen oder Graft-versus-Host-Erkrankung. Geschwister in der Studie von Pentz et al. (2014) hatten das Gefühl, dass sie gar nicht anders könnten, als zu spenden, wenn es eine Übereinstimmung gab, und sorgten sich zunächst mehr um die mit der Spende verbundenen Verfahren. Mehr als die Hälfte der Befragten hatte das Gefühl, sie hätten von der Spende ihrer Zellen profitiert, sie hätten sich aber mehr Informationen gewünscht.

Mögliche familiäre Stammzellspender sind auch die Eltern. Lässt sich unter den Geschwistern oder im Register kein geeigneter Spender finden, sind Eltern oft motivierte Stammzellspender. Ebenso wie die Geschwister können auch die Eltern bei ausbleibendem Transplantationserfolg mit tiefen Schuldgefühlen zurückbleiben (Barfield und Kodish 2006).

Das Gesundheitspersonal ist verpflichtet, sich um die Familie als Ganzes zu kümmern. Das Gesundheitspersonal sollte Patienten und ihre Familien zu einer angemessenen offenen Kommunikation anleiten, auch wenn die Bedürfnisse je nach Familie unterschiedlich sind. Die Spender, ob Geschwister oder Eltern, sollten von Anfang an in den HSZT-Prozess eingebunden sein, und die komplexen Variablen, mit denen der Transplantationserfolg verbunden ist, sollten eingehend besprochen werden. Mitglieder des MDT, wie Psychologen, Jugendbetreuer, Lehrer, Sozialarbeiter usw., sollten mit Zustimmung des Patienten frühzeitig in den Prozess einbezogen werden. Die Schaffung eines familienfreundlichen Raums im klinischen Umfeld wird Kinder und Geschwister

zu Besuchen motivieren. Die Hauptverantwortlichen sollten die Unterstützungsnetzwerke und -ressourcen vor Ort kennen und die Betroffenen gegebenenfalls darauf aufmerksam machen oder an sie verweisen.

Fallstudie

Ein 14-jähriges Mädchen wurde wegen akuter lymphoblastischer Leukämie in einer TYA-Station behandelt. Schon früh in der Behandlung war klar, dass es sich aufgrund der ungünstigen Zytogenetik und des schlechten Ansprechens bei der Neubewertung der Erkrankung um eine Hochrisiko-Erkrankung handelte. Sie erhielt eine Chemotherapie, bei der es jedoch zu Komplikationen wie einer Methotrexat-Enzephalopathie und Arzneimittelreaktionen auf Asparaginase und die Alternative, Erwinase, kam. Die Behandlung war suboptimal. Das klinische Team beschloss, ihren Bruder und ihre Schwester zu testen und eine allogene Stammzelltransplantation mit einer Geschwisterspende zu planen, als eine erneute Knochenmarkuntersuchung nach sechsmonatiger Behandlung eine erhebliche minimale Resterkrankung zeigte. Bei der Schwester wurde eine 10/10-HLA-Übereinstimmung festgestellt. Die Mutter hatte jedoch sehr damit zu kämpfen, dass ihr „gesundes“ Kind einer Behandlung unterzogen werden sollte, zumal sie erst 10 Jahre alt war. Das jüngere Kind war sehr bestimmt in ihr Absicht, ihrer Schwester zu helfen, jedoch waren Blutuntersuchungen für sie eine Belastung. Dies verschlimmerte die innere Unruhe der Mutter, die sich Sorgen über die letztendliche Knochenmarkentnahme machte. Sie sprach vor ihrer 14-jährigen Tochter offen darüber, die Einwilligung für den Eingriff zu verweigern, obwohl sie wusste, dass wahrscheinlich kein anderer Spender gefunden werden würde, da die Patientin von gemischter ethnischer Herkunft war. Mit Hilfe des psychologischen Teams und der Jugendbetreuer des pädiatrischen und TYA-Zentrums wurden die Patientin, ihre Schwester, ihre Mutter und ihre Familie separat beraten und erhielten Zugang zu Spielspezialisten und Jugendbetreuern. Die daraus resultierende Stammzellgewinnung war erfolgreich.

9.2.3.4 Körperbild

Nebenwirkungen von Medikamenten, die im HSZT-Prozess verwendet werden, können zu erheblichen körperlichen Veränderungen des Erscheinungsbilds des Patienten führen. Dies gilt nicht nur für TYA-Patienten, es kann bei ihnen

aber größere psychische Schäden hinterlassen, da in diesem Alter das Gefühl, anders zu sein als Gleichaltrige, einen negativen Einfluss auf das Selbstwertgefühl haben kann (Smith et al. 2012). Probleme wie Gewichtszunahme und Alopezie können stärkere psychologische Auswirkungen haben als bei älteren Erwachsenen. Bei TYA-Krebspatienten wurden Bedenken hinsichtlich des Aussehens mit Depressionen, Angst, Einsamkeit, Suizid und verminderter Therapietreue in Verbindung gebracht (Fan und Eiser 2009).

Ein Gewichtsverlust tritt häufig in der akuten Phase und der Erholungsphase der HSZT ein, da Patienten mit den gastrointestinalen Nebenwirkungen der Behandlung zu kämpfen haben. Die Literatur zum Körperbild konzentrierte sich traditionell auf die weibliche Perspektive, aber bei jungen Männern kann Muskelschwund, der mit einer längeren Krankenhausbehandlung einhergeht, zusammen mit Ermüdung, schlechtem Appetit und verminderter Belastungstoleranz dazu führen, dass sich der Patient außer Form fühlt. In der Studie von Rodgers et al. (2010) beschrieben die Teilnehmer bis zum 50. Tag nach der HSZT Appetitminderung, ab diesem Zeitpunkt konnten sie eine Verbesserung feststellen und bis zum 100. Tag war der Appetit deutlich erhöht. Die Teilnehmer konnten den Zusammenhang zwischen verbesserten Essgewohnheiten und Appetit mit der Rückkehr zu ihrem ‚normalen Selbst‘ korrelieren und raten zukünftigen Patienten, bis zu einem gewissen Grad selbst zu bestimmen, was und wieviel sie essen, anstatt von Eltern und medizinischen Fachkräften zum Essen gezwungen zu werden.

Bei Patienten, die hochdosierte Steroide erhalten, etwa zur Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung, umfasst eine typische Nebenwirkung die Entwicklung von Gesichtsschwellungen, die als „Mondgesicht“ bezeichnet werden, und eine unerwünschte Gesichtshaarung. Dies kann das Erscheinungsbild drastisch verändern und für einen jungen Menschen verheerend sein. Dies kann auch zu mangelnder Therapietreue führen und sich nachteilig auf den Behandlungserfolg auswirken.

Alopezie ist eine häufige und bekannte Nebenwirkung einer Chemotherapie. Das Haar ist oft sehr stark mit der Identität verbunden und die Vorstellung, es zu verlieren, kann in jedem Alter extrem belastend sein. Jugendbetreuer und Pflegefachpersonen können helfen, einen Ersatz zu organisieren, bevor der Haarausfall tatsächlich einsetzt (in der Regel 2 Wochen nach Beginn der Che-

motherapie). Echthaarperücken können sehr viel echter wirken als synthetische. Allerdings zielt der Haarsersatz primär auf Frauen ab, für männliche Patienten sind die Optionen oft sehr begrenzt.

Konditionierungsregimes mit TBI können das Wachstum von Patienten beeinflussen, die in jungen Jahren behandelt werden (Jackson et al. 2018). Dies ist auf die Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und die anhaltende Reduktion des Wachstumshormons zurückzuführen. Schlechtes Wachstum wird durch chronische GvHD (*Graft-versus-Host Disease*, Graft-versus-Host-Erkrankung), Kortikosteroidanwendung und Mangelernährung weiter verstärkt (Chow et al. 2016). Eine Ersatztherapie kann zwar dabei helfen, einen weiteren Verlust an Körpergröße zu verringern, sie kann jedoch den Verlust nicht rückgängig machen. Ärzte müssen das Wachstum der Patienten sorgfältig überwachen, um eine frühzeitige Intervention zu gewährleisten.

9.2.3.5 Auswirkungen auf das Leben

Etwa 60 % der Kinder und Jugendlichen, die Langzeitüberlebende von HSZT sind, weisen Spätfolgen sowohl körperlicher als auch psychologischer Natur auf (Forinder und Posse 2008). Fertilitäts- und Wachstumsprobleme wurden bereits in diesem Kapitel behandelt, und die mit HSZT assoziierte Organtoxizität wird in anderen Abschnitten dieses Buches beschrieben. Eine HSZT hat noch andere Auswirkungen auf das Leben, die für den AYA-Patienten eine besondere Herausforderung darstellen.

Für Heranwachsende und junge Erwachsene spielen Gleichaltrige eine wichtige Rolle in ihrem Leben. Patienten in diesem Alter, die einer HSZT unterzogen werden, leben jedoch sozial isoliert von ihren Freunden und der Gemeinschaft. Dies ist nicht nur auf die körperliche Abwesenheit von Schule, Universität und Arbeit zurückzuführen, sondern auch darauf, dass gesunde junge Menschen es oft schwierig finden, nachzuempfinden, was ihre kranken Freunde gerade durchmachen (TCT 2012). Umgekehrt finden es HSZT-Überlebende oft schwierig nach all dem, was sie durchgemacht haben, zu ihren Gleichaltrigen eine Beziehung aufzubauen. Junge Menschen können das Gefühl haben, dass eine solch schwerwiegende medizinische Behandlung ihre Perspektive auf das Leben verändert und es schwieriger wird, Beziehungen zu Gleichaltrigen aufzubauen (Forinder und Posse 2008). Außerdem werden sie sich ihres veränderten Aussehens

bewusst und kämpfen damit, dass sie anders aussehen als andere in ihrem sozialen Netzwerk, was zu einer weiteren Entfremdung führen kann.

Die Beziehung zwischen den Eltern und kranken Heranwachsenden kann sich schwierig gestalten. Die verstärkte Abhängigkeit steht im Widerspruch zum für dieses Alter typischen Autonomiebedürfnis. Dies kann zu einem direkten Konflikt zwischen den beiden Seiten führen, insbesondere wenn der AYA-Patient die akute Phase der Transplantation hinter sich hat. Die Prioritäten der Eltern und Patienten können extrem unterschiedlich sein (Grinyer 2009). AYA-Patienten haben möglicherweise aufgrund von Regression und kognitiver Entwicklungsverzögerung keine vollständig entwickelte Exekutivfunktion, was die Spannung zwischen Eltern und Patienten verstärkt (Kaufman 2006).

Das Überleben ist ein wachsender Forschungsbereich, da die Ergebnisse der Krebsbehandlung immer besser werden. Gesundheitspersonal und Forscher sind sich darüber im Klaren, dass mit dem Abschluss der Krebsbehandlung eine schwierige Anpassungs- und Übergangsphase beginnt. Das klinische Personal muss die Folgen der Behandlung bedenken, und die Patienten sollten wissen, dass sie weiterhin Unterstützung in Anspruch nehmen können. Die Behandlung innerhalb spezieller klinischer TYA-Bereiche kann Patienten helfen, auf die Unterstützung durch Gleichaltrige zuzugreifen, die stärker auf ihre Entwicklungsbedürfnisse zugeschnitten ist.

9.2.4 Jugendlicher als Kind gegenüber den Erwachsenen

Unter 18-Jährige stellen das Gesundheitspersonal vor rechtliche Herausforderungen, da die Fähigkeit des jungen Menschen, angemessene Entscheidungen über seine Versorgung zu treffen, individuell beurteilt werden muss. Im folgenden Abschnitt werden Einwilligung, Vertraulichkeit und Betreuerrollen besprochen. Größtenteils geht es hier um die aktuelle Gesetzgebung in Großbritannien. Das Gesundheitspersonal sollte sich darüber hinaus für mehr Klarheit mit der nationalen Gesetzeslage vertraut machen.

9.2.4.1 Einwilligung in die Behandlung

Die Einwilligung nach erfolgter Aufklärung ist ein Eckpfeiler der medizinischen Praxis. Ein Verstoß dagegen hat rechtliche Auswirkungen

für Ärzte, missachtet aber vor allem die ethischen Rechte des Patienten (Bayer et al. 2011). Um den Grundsätzen der Einwilligung nach erfolgter Aufklärung gerecht zu werden, muss die Einwilligung freiwillig sein und die Aufklärung vollständig verstanden werden. Die Patienten müssen in verständlicher Sprache hinreichend aufgeklärt werden. Die Behandlungsmöglichkeiten sollten erläutert und Risiken, Vorteile und Alternativen zur vorgeschlagenen Behandlung besprochen und entsprechend dokumentiert werden. Die Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung ist das Symbol für den Abschluss des Einwilligungsprozesses.

Die Einwilligung nach erfolgter Aufklärung ist bei Personen über 18 Jahren ein relativ unkomplizierter Prozess, solange die Person urteilsfähig ist. Im Vereinigten Königreich können Patienten zwischen 16 und 18 in die Behandlung einwilligen, aber sie können die Behandlung nicht ablehnen, wenn es darum geht, ihr Leben zu retten oder schweren Schaden abzuwenden. Personen unter 16 Jahren können rechtlich einwilligen, wenn sie bestimmte Kriterien für die Beschlussfähigkeit gemäß Gillick erfüllen. Dieses Prinzip basiert auf einem Fall in den 1980er Jahren, in dem Victoria Gillick ihre Kommunalbehörde vor Gericht verklagte, um zu verhindern, dass ihren Kindern ohne ihr Wissen Verhütungsmittel gegeben werden (Wheeler 2006). Das Gericht stellte fest, dass Minderjährige unter 16 potenziell selbst in eine Behandlung einwilligen können, wenn sie als dazu beschlussfähig erachtet werden. Es entspricht jedoch der guten Praxis, die Familie des Jugendlichen in den Prozess einzubeziehen. Im Falle von unter 18-Jährigen, die gemäß Gillick als beschlussfähig gelten, aber die Behandlung ablehnen, kann die Entscheidung aufgehoben werden, wenn sie zum Tod oder zu schweren Schäden führt (Department of Health 2009).

Die Oviedo-Konvention sieht vor, dass für den Fall, dass ein Minderjähriger nicht selbst einwilligen kann, die Behandlung nur mit elterlicher Einwilligung erfolgen darf. Da die Einwilligung nach erfolgter Aufklärung eine persönliche Entscheidung ausdrückt, kann sie sich nur auf die behandelte Person beziehen. Die Einwilligung in die Behandlung erkennt an, dass sie im besten Interesse des jungen Menschen ist. Laut Oviedo-Konvention kommt der Meinung der minderjährigen Person mit zunehmendem Alter und zunehmender Reife immer mehr entscheidendes Gewicht zu. Am Entscheidungsprozess sind also drei Parteien beteiligt: die Ärzte, die Person

mit elterlicher Verantwortung und das behandelte Kind (Nicolussi 2015). Gemäß britischem Children Act von 2004 erstreckt sich die elterliche Verantwortung auf beide Elternteile, wenn sie zum Zeitpunkt der Empfängnis oder Geburt verheiratet waren, wenn der Vater des Kindes zwar nicht mit der Mutter verheiratet ist, aber in der Geburtsurkunde genannt wird, oder auf einen ggf. gesetzlich bestellten Vormund für das Kind bzw. eine örtliche Behörde nach Anordnung öffentlicher Fürsorge.

Streitigkeiten zwischen Parteien, die an Behandlungsentscheidungen beteiligt sind, sind selten, treten aber auf. Dies kann zwischen Patienten und ihren Eltern, zwischen dem Gesundheitspersonal und der Familie oder zwischen den Eltern vorkommen. Ein Beispiel dafür wären Eltern, die Zeugen Jehovas sind und Bluttransfusionen für ihr Kind ablehnen. Kulturelle Überzeugungen sollten respektiert werden, aber Knochenmarksversagen kann eine lebensbedrohliche Komplikation der HSZT sein. In vorhersehbaren Fällen wie diesem sollte geplant werden, wie mit der Komplikation umzugehen ist, bevor sie auftritt, etwa mittels Anwendung von Erythropoetin als Alternative. Leider können nicht alle Eventualitäten in Betracht gezogen werden. Manchmal muss juristischer Rat eingeholt werden, wodurch Patient, Familie und Gesundheitspersonal geschützt werden.

9.2.4.2 Kommunikation

Unabhängig davon, ob ein Minderjähriger einwilligungsfähig ist, sollte er anwesend sein und an Gesprächen über seine Versorgung teilnehmen, und Informationen sollten an ihn gerichtet werden. Das Gesundheitspersonal sollte jungen Menschen ebenso viel Zeit widmen und den gleichen Respekt entgegenbringen wie erwachsenen Patienten. Informationen sollten in verständlicher Sprache angeboten werden, wodurch allen Beteiligten die Möglichkeit gegeben wird, Fragen zu stellen. Die Gespräche sollten ehrlich und offen sein und die Vertraulichkeit gewahrt werden. Die Informationen sollten dem Alter des jungen Menschen angemessen sein und ein Gespräch über Folgendes beinhalten:

- Erkrankung und vorgeschlagene Behandlung
- Zweck von Untersuchungen und Behandlungen und was diese mit sich bringen
- Nutzen und Risiken, auch die eines Verzichts auf die Behandlung

- Wer ist für die Patientenversorgung verantwortlich?
- Das Recht, eine zweite Meinung einzuholen oder die Einwilligung zurückzuziehen, wenn der junge Mensch als einwilligungsfähig erachtet wird (GMC 2007)

Es ist gerechtfertigt, dem jungen Menschen die oben genannten Informationen vorzuenthalten, wenn man der Meinung ist, dass sie ihm ernsthaft schaden würden (dazu gehört nicht die Sorge, er könne sich aufregen) oder wenn der Patient Sie bittet, ihn nicht zu informieren, und es vorzieht, jemand anderem die zu treffende Entscheidung zu überlassen. Das behandelnde Team sollte diese Entscheidung des jungen Menschen immer wieder überprüfen, da die Mitwirkung an seiner Versorgung ihm hilft, seinen Behandlungsweg besser zu verarbeiten.

Oft fällt es Erziehungsberechtigten und jungen Menschen schwer, offen miteinander zu reden, da sie Angst haben, der andere könne sich aufregen, insbesondere, wenn es um sensible Themen geht. Obwohl der junge Mensch das Recht hat, sich allein beraten zu lassen, ist es besser, wenn er von jemandem unterstützt wird, da der HSZT-Weg schwierig und einsam sein kann. Das MDT ist in der Lage, die Kommunikationshindernisse zu überwinden und dem jungen Menschen und seinem Unterstützungsnetzwerk zu helfen, sich in dieser schwierigen Zeit zurechtzufinden.

9.2.4.3 Vertraulichkeit

Die Wahrung der Vertraulichkeit ist wichtig für eine gute Beziehung zu den jungen Menschen und gibt ihnen ein Gefühl von Sicherheit, wenn sie Betreuung und Beratung ersuchen. Wenn es erforderlich ist, Informationen an Eltern oder anderes Gesundheitspersonal weiterzugeben, sollte der junge Mensch darüber informiert werden und damit einverstanden sein. Es gibt Umstände, unter denen Informationen auch bei fehlendem Einverständnis offengelegt werden sollten, etwa wenn dies im Interesse der Öffentlichkeit liegt, wenn es im besten Interesse des jungen Menschen ist, wenn er nicht urteilsfähig ist und wenn die Offenlegung gesetzlich vorgeschrieben ist. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die Informationen dazu beitragen würden, ein schweres Verbrechen (in der Regel gegen den jungen Menschen) zu verhindern oder strafrechtlich zu verfolgen, und wenn der Patient an Aktivitäten beteiligt ist, die ihn gefährden könnten, z. B. schwere Abhängigkeit oder Selbstverletzung.

9.2.5 Versorgung von TYA-Krebspatienten in Europa: Ein allgemeiner Überblick

In Europa ist Krebs die zweithäufigste Todesursache bei 15- bis 24-Jährigen (Gatta et al. 2009). Trotzdem steckt das Angebot für diese Population im Vergleich zu Kindern oder älteren Erwachsenen noch in den Kinderschuhen. Es gibt Bestrebungen nach Veränderung und ein Beispiel dafür ist das Programm des Europäischen Netzwerks der Krebsforschung für Kinder und Jugendliche (European Network for Cancer Research in Children and Adolescents, ENCCA), das darauf abzielt, Wissen und Dienstleistungen auf dem ganzen Kontinent zu teilen. Stark et al. (2016) fassten die Arbeit in den einzelnen Ländern zusammen und legten Leitlinien für die Zusammenarbeit mit den folgenden Zielen fest:

- Es müssen nicht unbedingt europaweit einheitliche Altersgrenzen festgelegt werden, die Behandlung muss sich jeweils an den Bedürfnissen der Bevölkerung orientieren.
- Den TYA-Patienten muss ein altersgerechtes Umfeld geboten werden, in dem sie ihre Behandlung durchführen lassen können, wobei die Dienstleistungen auf die Bedürfnisse des Patienten und seiner Familie zugeschnitten sein müssen.
- Es bedarf einer aktiven Beziehung zwischen pädiatrischen Onkologen in der Pädiatrie und Onkologen für Erwachsene oder eines speziellen TYA-Teams, das spezialisiertes Gesundheitspersonal wie Pflegefachpersonen, Sozialarbeiter, Psychologen, Lehrer und Aktivitätskoordinatoren umfasst.
- Programm zur Erhaltung der Fruchtbarkeit
- Übergangsprogramm für Patienten, die von der Kinder- in die TYA-Versorgung und von der TYA- in die Erwachsenenversorgung wechseln
- Verfügbarkeit klinischer Studien für die TYA-Population in verschiedenen Tumorgruppen
Auch

Stark et al. (2016) fassten den Fortschritt in Bezug auf die TYA-Versorgung in den einzelnen Ländern zusammen.

Das Vereinigte Königreich leistete bereits in den 1990er Jahren durch die Zusammenarbeit zwischen dem Teenage Cancer Trust (TCT) und dem National Health Service (NHS) Pionierarbeit für das TYA-Modell. Der Weg ist also klar definiert. Alle TYA-Patienten mit einer Krebsdia-

gnose müssen in einem TYA-MDT besprochen werden, und diejenigen zwischen 13 und 18 Jahren müssen in einem speziellen TYA-Zentrum behandelt werden. Die Versorgung wird jährlich von Fachkollegen überprüft und die leitenden Kliniker stehen an der Spitze von Fachnetzwerken. Es gibt eine separate TYA-Gruppe für klinische Studien mit dem Ziel, die Verfügbarkeit von Studien für diese Patientengruppe einzubeziehen. Das TYA-Gesundheitspersonal hat im Vereinigten Königreich eine eigene Berufsorganisation, die gegenseitige Unterstützung und Informationsaustausch zwischen den Einrichtungen bietet. Es gibt 25 TYA-Zentren im gesamten Land, und die Entwicklung solcher Angebote wird im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen.

In Deutschland gibt es eine separate Infrastruktur für pädiatrische und erwachsene Krebspatienten mit einer strengen Altersschränke von 18 Jahren. Der Großteil der Versorgung Heranwachsender wird in der pädiatrischen Onkologie durchgeführt. Die Praxis ändert sich jedoch und es wird ein kollaborativer Ansatz verfolgt, wobei einige Zentren TYA-spezifische MDT-Programme einrichten.

In Italien wurde 2010 von der Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica das Committee on Adolescents gegründet, um sicherzustellen, dass TYA-Krebspatienten raschen, angemessenen und fairen Zugang zur besten Versorgung haben. Seitdem wurden zwei TYA-Einheiten eröffnet. 2013 wurde eine nationale Arbeitsgruppe für Jugendliche und junge Erwachsene mit Krebs eingerichtet, um die Agenda für die TYA-Versorgung weiter voranzutreiben.

In Frankreich zeigten die Forschungsergebnisse von Desandes et al. (2012), dass 82 % der 15- bis 18-Jährigen mit Krebs in Einrichtungen für Erwachsene behandelt wurden und nur wenige in klinische Studien aufgenommen wurden. Daraufhin wurde ein Verbesserungsplan in die Wege geleitet. Seither wurden acht TYA-Einheiten und drei spezialisierte Zentren mit eigenen Teams eröffnet; es wurden Verbesserungen bei der Aufnahme von TYA-Patienten in klinische Studien vorgenommen und ein spezifisches psychosoziales Programm initiiert. Das Institut de France plante die Schaffung lokaler Behandlungspfade und gründete einen nationalen Verband, der sich auf die Krebsbehandlung von Patienten zwischen 15 und 25 Jahren konzentriert.

In Spanien wurde 2011 von der Spanish Society of Paediatric Haematology ein Ausschuss für krebskranke Jugendliche (Adolescents with

Cancer Committee) eingerichtet; eine Umfrage im Jahr 2014 zeigte jedoch, dass über 14-Jährige im Allgemeinen immer noch in der Erwachsenenmedizin behandelt werden (Lassaletta et al. 2013). TYA-Onkologen und -Patienten gründeten die Wohltätigkeitsorganisation „Spanish Association of Adolescents and Young Adults with Cancer“, um junge Menschen mit Krebs zu unterstützen und die TYA-Agenda voranzutreiben.

In Dänemark wurde im Jahr 2000 von Pflegefachpersonen an der Universität Aarhus ein TYA-Projekt ins Leben gerufen. Es ist auch eine nationale Initiative geplant, um die kollektive Sichtweise junger Patienten zusammenzuführen, eine auf TYA ausgerichtete Einheit zu schaffen und die Behandlung zu spezialisieren.

Im Jahr 2013 startete das Gesundheitspersonal in den Niederlanden ein nationales TYA-Projekt, das sich der Versorgung von 18- bis 35-Jährigen widmet und sich auf Lebensqualität, späte Auswirkungen und Fruchtbarkeit konzentriert.

In Portugal gibt es noch kein nationales Projekt, aber in Lissabon wurde ein Projekt zur Schaffung einer TYA-Einheit für Patienten zwischen 16 und 25 Jahren gestartet.

9.2.6 Entwicklung von TYA-Krebsstationen: Erfahrungen in Großbritannien

Dass junge Patienten besondere Bedürfnisse haben, wurde im Vereinigten Königreich erstmals in den 1950er Jahren mit der Veröffentlichung des Platt Report (Ministry of Health 1959) anerkannt. Die Publikation des Calman-Hine-Berichts 1995 bestätigte insbesondere die Probleme junger Krebspatienten. Die Behandlung von 13- bis 18-Jährigen auf denselben Stationen wie Kleinkinder oder von über 18-Jährigen zusammen mit älteren Erwachsenen bietet nicht die Versorgung, die ihren Bedürfnissen entspricht. Das Vereinigte Königreich nahm bei der Entwicklung von TYA-spezifischen Behandlungsbereichen eine Vorreiterrolle ein; eine altersgerechte Versorgung ist jedoch noch immer nicht für alle verfügbar.

Die Wohltätigkeitsorganisation Teenage Cancer Trust wurde vor mehr als 10 Jahren gegründet, um junge Menschen, die an Krebs erkrankt sind, zu unterstützen und sich für sie einzusetzen. Zusammen mit anderen internationalen Wohltätigkeitsorganisationen, darunter CanTeen Australien, CanTeen Neuseeland, LIVESTRONG und SeventyK, wird die Internationale Charta der

Rechte krebskranker Jugendlicher (International Charter of Rights for Young People with Cancer) ausgearbeitet, die besagt: Junge Menschen mit Krebs sollten

- über Krebs und seine Prävention aufgeklärt werden
- und ernst genommen werden, wenn sie einen Arzt aufsuchen, um sicherzustellen, dass sie bei Verdacht auf Krebs frühestmöglich eine Diagnose und Überweisung erhalten.
- Zugang zu geeigneten qualifizierten medizinischen Fachkräften mit umfassender Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten in dieser Altersgruppe haben
- Zugang zu entsprechenden klinischen Studien haben
- altersgerechte Unterstützung bei Entscheidungen erhalten
- Entscheidungsbefugnis haben
- bezüglich der Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten werden
- Zugang zu spezialisierten Behandlungen und Leistungen in altersgerechten Einrichtungen haben
- finanzielle Unterstützung erhalten
- als Langzeitüberlebende unterstützt werden

Der Teenage Cancer Trust wurde vor mehr als einem Jahrzehnt gegründet und richtet zusammen mit dem National Health Service Krebsstationen und -ambulanzen ein. Er bietet Schulungen, Fachpersonal und jährliche Treffen an, um das Bewusstsein für die mit der Betreuung dieser Altersgruppe verbundenen Probleme zu schärfen. 1990 wurde die erste spezialisierte Station am Middlesex Hospital in London eröffnet; derzeit gibt es in Großbritannien 28 Stationen. Die Entwicklung von TYA-spezifischen Stationen ist vor allem auf Initiativen als Reaktion auf lokale Bedürfnisse und nicht auf eine allgemeine koordinierte Gesundheitspolitik zurückzuführen.

Während der Entwicklungsphase einer neuen Station werden die Patienten oft um ihre Meinung und ihren Beitrag für die Einrichtungen und das Design gebeten. Die Nutzung des Internets ist in dieser Altersgruppe wichtig, um während des Krankenhausaufenthalts mit der Normalität in Kontakt zu bleiben, daher sollten entsprechende Vorrichtungen zur Verfügung gestellt werden. Patienten haben Zugang zu Geräten wie Spielkonsolen, Billardtischen, Computern usw. In eigenen Erholungsbereichen können sich Patienten fernab vom Krankenbett treffen und

entspannen. Wenn Patienten in Gemeinschaftsräumen zusammenkommen, erhalten sie auch Unterstützung aus der eigenen Altersgruppe. Es kann für einen jungen Menschen hilfreich sein, wenn jemand bei ihm bleibt. In der Klinik sollten entsprechende Bereiche vorhanden sein. Dies ist in der Kinder- und Jugendmedizin oft möglich, kann aber in der Erwachsenenmedizin schwer zu realisieren sein.

Das Ethos der AYA-Versorgung ist ein ganzheitlicher Ansatz. Dies wird erreicht, indem jeder neue Patient bei wöchentlichen Treffen des AYA-MDT vorgestellt wird. An diesen AYA-MDT-Treffen nimmt Gesundheitspersonal aus allen Dienstbereichen teil, um neue Patienten und die geplanten Behandlungen zu besprechen. Alle AYA-Patienten sollten, unabhängig vom Ort der Behandlung, in einem AYA-MDT-Treffen besprochen werden, um sicherzustellen, dass sie die richtige Unterstützung erhalten können. Zeitmangel, der Eindruck von Terminüberschneidungen und Ressourcen sind oft Hindernisse für die Planung von TYA-MDT-Treffen (TCT 2012). Man geht jedoch davon aus, dass der Einsatz von MDTs die Rekrutierung für klinische Studien, die Ergebnisse und die interdisziplinäre Arbeit verbessert.

Aufgrund der Dauer der Nachbeobachtung nach der HSZT müssen die Patienten möglicherweise auf eine andere Station wechseln, wenn sie Altersgrenzen überschreiten. Dies sollte ein planmäßiger Prozess sein, der auf die Bedürfnisse von TYA-Patienten mit chronischen Gesundheitsproblemen eingeht, wenn sie von der kinderzentrierten Versorgung in die TYA-Einrichtung oder von der TYA-Versorgung in das Gesundheitssystem für Erwachsene wechseln. Für die Patienten und ihre Familien kann dies eine schwierige Zeit sein, da sie das Team zurücklassen, das sie durch die akute Phase des HSZT-Prozesses begleitet hat und zu dem sie eine starke Bindung aufgebaut haben. Die Planung kann mehrere Monate dauern und sollte behutsam angegangen werden. Der Prozess kann durch Besuche der Patienten in den neuen Station und eine gute Kommunikation zwischen allen Beteiligten unterstützt werden.

9.2.7 AYA-Versorgung: Ein MDT-Ansatz

Im Vereinigten Königreich erfolgt die AYA-Versorgung innerhalb von Netzwerken. Innerhalb jedes Netzwerks gibt es mindestens ein Hauptbehandlungszentrum (principle treatment



Unter <https://iamportal.co.uk> zu finden. (Nachdruck mit Genehmigung des Teenage Cancer Trust, 2022)

centre, PTC), das mit anderen Krankenhäusern („designierten Krankenhäusern“) zusammenarbeitet, um sicherzustellen, dass junge Menschen sowohl in spezialisierten Zentren (PTC) als auch in den Krankenhäusern in ihrer Nähe Zugang zur Versorgung erhalten, was Zeit und Kosten für die Anreise zu Terminen spart. Früher unterlagen die Beziehungen innerhalb des Netzwerks lockeren Grundsätzen und waren schwer zu prüfen und zu steuern. 2022 erstellte NHS England jedoch zusammen mit den AYA-Teams Leistungsspezifikationen für die AYA-Krebsversorgung in PTC und designierten Krankenhäusern. Dadurch werden die Netzwerke formalisiert und es wird sichergestellt, dass alle AYA-Patienten im Vereinigten Königreich nach der Krebsdiagnose eine unterstützende Behandlung gemäß Standardversorgung erhalten.

Die Dienstleistungsspezifikationen enthalten (unter anderem) Empfehlungen zu:

- Tumorbanken
- Verfügbarkeit von Gesamtgenomsequenzierung
- verbessertem Zugang zu klinischen Studien

- angemessener Versorgung je nach Alter und Diagnose
- ganzheitlicher Versorgung von AYAs
- Fruchtbarkeit
- Überlebensrate
- dem Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenenversorgung

Eine Empfehlung ist, dass alle AYAs, die im gesamten Netzwerk gegen Krebs behandelt werden, bei einem psychosozialen MDT-Treffen besprochen werden müssen, das am PTC stattfindet und bei dem Mediziner für die typischen AYA-Tumorerkrankungen, spezialisierte Pflegefachpersonen, Psychologen, Sozialarbeiter, Jugendbetreuer, Studienforscher oder Studienassistenten anwesend sind. Hindernisse bei der Einrichtung von TYA-MDT-Treffen sind oft Zeitmangel, der Eindruck von Terminüberschneidungen und Ressourcen (Smith et al. 2012). Man geht jedoch davon aus, dass der Einsatz von MDTs die Rekrutierung für klinische Studien, die Ergebnisse und die interdisziplinäre Arbeit verbessert. Jeder Patient wird anhand des Integrated Assessment Mapping (IAM) besprochen. Neben der Diagnose, Behand-

lung und den Studien, die vorgestellt werden, wird die Pflegefachperson auch das Ergebnis der Erhebung der Gesundheitsbedürfnisse, die mit dem Patienten vorgenommen wurde, besprechen. Dabei geht es um spezifische Lebensbereiche des jungen Menschen, für die er eine Punktzahl vergibt, je nachdem, als wie belastend er die Dimension empfindet, und ergänzende Kommentare hinzufügt. Dabei werden bestimmte Problembereiche beleuchtet, die für den jungen Menschen wichtig sind. Sie sind Anhaltspunkte für die MDT-Besprechung. Dies findet getrennt vom diagnostischen MDT statt, das Augenmerk liegt ausschließlich auf den ganzheitlichen Bedürfnissen des Jugendlichen und seiner Familien.

9.2.8 Zusammenfassung

- TYA-Krebspatienten sind Patienten im Alter von 13 bis 24 Jahren.
- Häufige HSZT-Indikationen in dieser Altersgruppe sind bösartige Erkrankungen wie refraktäre oder rezidivierte Leukämie und Lymphom.
- Diese Altersgruppe steht nach der Diagnose und während der Behandlung vor einzigartigen Herausforderungen.
- Eine große Herausforderung ist die Auswirkung, die eine Krebsdiagnose auf den Familienverband hat, insbesondere auf jüngere Geschwister, die Stammzellen spenden.
- Selbst wenn sie minderjährig sind, müssen die Patienten auf ihre Einwilligungsfähigkeit hin beurteilt werden und mit dem gleichen Respekt behandelt werden wie erwachsene Patienten.
- Eine Partnerschaft zwischen dem NHS und Wohltätigkeitsorganisationen wie dem Teenage Cancer Trust kann ein altersgerechtes Umfeld für Patienten und deren Familien schaffen.
- Wenn es darum geht, sicherzustellen, dass jeder Patient eine Versorgung erhält, die seine Bedürfnisse berücksichtigt, gibt es in ganz Europa noch viel zu tun.

9.3 Transplantation bei Erwachsenen und älteren Erwachsenen: Überlegungen zur Pflege

Menschen werden in der Regel nach ihrem chronologischen Alter eingestuft. Personen ab 65 Jahren werden oft als „ältere Menschen“ be-

zeichnet (WHO 2010). Das mediane Alter der Patienten bei der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML), eines myelodysplastischen Syndroms (MDS), einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), eines multiplen Myeloms (MM) und eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) liegt über 65 Jahren (Eichhorst et al. 2011; NCI 2003; Palumbo und Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith et al. 2011; Siegel et al. 2015). Die meisten dieser Erkrankungen sind nur heilbar, wenn eine allogene oder autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) durchgeführt werden kann.

Gegenwärtig nehmen die Indikationen für die HSZT als Behandlungsmöglichkeit bei älteren Erwachsenen mit bösartigen hämatologischem Erkrankungen zu, jedoch haben wir die größten Erfahrungswerte bei Patienten unter 65 Jahren vor.

Um dem Gesundheitspersonal bei der Entscheidung über die beste Behandlungsmöglichkeit für ihre älteren Patienten zu helfen, kann das geriatrische Assessment (GA) (Extermann et al. 2005) nicht bekannte medizinische, funktionelle, kognitive und soziale Probleme identifizieren, wodurch die Planung frühzeitiger Interventionen ermöglicht wird. Geriatrische Beeinträchtigungen wie Polypharmazie, Mangelernährung und Beeinträchtigungen wichtiger Aktivitäten des täglichen Lebens kommen bei älteren hämatologischen Patienten häufig vor (Scheepers et al. 2020). Ein beträchtlicher Anteil älterer Erwachsener hat im Vergleich zu jüngeren mehr Schwierigkeiten, Informationen zu verarbeiten und zu speichern. Es ist wichtig sicherzustellen, dass auch ältere Erwachsene ihre Krankheit, Prognose und den Behandlungsplan verstehen, um eine fundierte Entscheidung treffen zu können. Daher ist die Beurteilung der kognitiven Funktion unerlässlich und im Falle einer leichten kognitiven Beeinträchtigung müssen die Informationen auf die individuellen Bedürfnisse zugeschnitten werden. Es gibt Studien, die darauf hindeuten, dass Physiotherapie und Ernährungsberatung die Lebensqualität und den Abschluss der Behandlung verbessern könnten. Folglich wäre eine Besserung geriatrischer Beeinträchtigungen oder Defizite von großer Bedeutung. Leider ist der größte Teil des in der Hämatologie tätigen Gesundheitspersonals nicht geriatrisch geschult.

Ziel dieses Abschnitts ist es, das GA zu beschreiben, über die zunehmende Prävalenz bestimmter Risikofaktoren (beeinträchtigte kognitive Funktion, fehlende Medikamententreue) und

wie Patienteninformationen an die Bedürfnisse älterer Patienten angepasst werden können, zu informieren.

9.3.1 Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten

Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie (AML), des myelodysplastischen Syndroms (MDS), der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), des multiplen Myeloms (MM) und des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) steigt mit dem Alter, wobei die Mehrheit der Patienten über 65 Jahre alt ist (Eichhorst et al. 2011; National Cancer Institute 2003; Palumbo und Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith et al. 2011; Siegel et al. 2015). Die meisten dieser hämatologischen Erkrankungen sind nur heilbar, wenn eine entsprechende allogene oder autologe hämatopoetische Zelltransplantation durchgeführt wird.

Das chronologische Alter stellt eine immer kleiner werdende Hürde für eine intensitätsreduzierte Konditionierung bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) dar, und infolgedessen nimmt die HSZT bei älteren Erwachsenen zu. Die meisten Erfahrungen mit der Stammzelltransplantation gibt es jedoch nach wie vor bei jüngeren Erwachsenen.

Ein höheres Alter ist immer noch assoziiert mit

- pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen,
- einem erhöhten Risiko für Toxizitäten und Infektionen als Komplikationen der Chemotherapie,
- einem gestörten Immunsystem,
- einer hohen Prävalenz von Komorbiditäten und einem insgesamt schlechteren Performance-Status.

Diese Faktoren können zu einem höheren Todesrisiko unabhängig von einem Krankheitsrezidiv nach autologer und allogener HSZT führen (Artz und Chow 2016; Mamdani et al. 2016).

Ältere Patienten stellen eine sehr heterogene Gruppe in Bezug auf Gesundheit und Funktion dar, wenn auch einige Personen fit bleiben, während andere gebrechlich sind oder plötzlich gebrechlich werden.

Mehr als die Hälfte der Erwachsenen im Alter von über 65 Jahren hat drei oder mehr medizinische Probleme (Boyd et al. 2012) und nimmt

möglicherweise mehrere Medikamente ein, was die Versorgung komplexer macht.

Bei älteren Patienten basieren therapeutische Entscheidungen weitgehend auf dem Alter des Patienten, dem allgemeinen Gesundheitszustand, den Krankheitsmerkmalen sowie den persönlichen Wünschen des Patienten und der klinischen Einschätzung. Aber auch bei älteren Patienten mit gutem Performance-Status werden geriatrische Beeinträchtigungen berichtet (Scheepers et al. 2020; Extermann et al. 2005). Um dem Gesundheitspersonal (Healthcare Professionals, HCP), das nicht geriatrisch geschult ist, dabei zu helfen, gemeinsam mit älteren Patienten und Betreuern die beste Behandlungsmöglichkeit zu finden, kann das GA eingesetzt werden, um Patienten objektiv zu beurteilen, medizinische, funktionelle, kognitive und soziale Probleme zu identifizieren, potenzielle Problembereiche aufzudecken und frühzeitige Interventionen zu planen. Obwohl das GA immer noch eine prospektive Validierung in größeren Kohorten und im Transplantations-Setting erfordert (Elsawy und Sorror 2016), ist diese Beurteilung in der Lage, Überleben und Toxizitäten vorherzusagen (Artz et al. 2006; Palumbo et al. 2015) und unbekannte geriatrische Probleme zu erkennen, sodass frühzeitige Interventionen geplant und Behandlungsentscheidungen beeinflusst werden können (Kenis et al. 2013). Die Durchführung eines geriatrischen Assessments ist jedoch relevant, und jüngste Studien an onkologischen Populationen zeigen, dass die Behandlungspläne bei 28 % auf Basis des CGA verändert wurden, was häufig zu Behandlungsmöglichkeiten mit geringerer Intensität führt (Hamaker et al. 2018). Bei den älteren hämatologischen Patienten (auch jenen mit gutem Performance-Status) sind geriatrische Beeinträchtigungen häufig (zwischen 17 % und 68 %), am stärksten beeinträchtigt waren Polypharmazie, Ernährungsstatus und IADL (Scheepers et al. 2020).

9.3.2 Geriatrische Beurteilung

GA-Strategien müssen frühzeitig umgesetzt werden, um die Entscheidungsfindung in Bezug auf den optimalen Behandlungsansatz zu erleichtern. Ein geriatrisches Assessment kann dabei helfen, Patienten zu identifizieren, die am ehesten von Standard-Induktions- und Post-Remissions-Therapien profitieren, so wie auch bei den Überle-

Tabelle 9.1 Umfassende geriatrische Assessment-Dimensionen und häufig verwendete Instrumente und Screening-Instrumente

Dimension	Instrumente	Referenz
Funktionsstatus	Performance-Status (PS)	Karnofsky und Burchenal (1949), Mor et al. (1984)
	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	Mahoney und Barthel (1965)
	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL)	Graf (2008)
	Selbstberichtete Anzahl der Stürze	Peeters et al. (2010)
Komorbiditäten	Komorbiditätsindex für hämatopoetische Zelltransplantation (HZT-KI)	Sorror et al. (2005)
Polypharmazie	Umfassende Medikationsprüfung	
Geriatrische Syndrome	Mini-Mental-Status-Test (MMST)	Folstein et al. (1975)
	Geriatrische Depressionsskala (GDS-15)	Almeida und Almeida (1999)
Ernährungsstatus	Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	Stratton et al. (2004)
	Simplified Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ)	Kruizenga et al. (2005)
	Mini Nutritional Assessment – Kurzform (MNA)	Guigoz (2006)
Screening-Instrument		
Vulnerable Elders Survey	Alter	Saliba et al. (2001)
	Selbsteinschätzung der Gesundheit	
	Sechs Einschränkungen der körperlichen Funktion	
	Fünf IADL/ADL-Items	
G8-Screening-Tool	Appetit, Gewichtsverlust, BMI	Soubeyran et al. (2011)
	Mobilität	
	Stimmung und Kognition	
	Anzahl der Medikamente	
	Patientenbezogene Gesundheit	
	Alterskategorien	

gungen zur Durchführung einer HSZT. Um die beste Behandlung für den Patienten zu finden, muss das GA systematisch medizinische, funktionelle, kognitive und soziale Probleme aufdecken, die die Behandlung beeinträchtigen können. Tabelle 9.1 bietet einen Überblick über häufig verwendete Domänen und Instrumente. Die Domänen werden mithilfe von häufig verwendeten Instrumenten zur Messung des Funktionsstatus, der kognitiven Funktion, des Ernährungsstatus, der Komorbiditäten, der Polypharmazie und des sozioökonomischen Status beurteilt. Einige verwenden dies in Kombination mit einem kurzen Screening-Instrument, um Schwachstellen zu erkennen. Entsprechend geschultes Gesundheitspersonal kann die Beurteilung durchführen, in einigen Fällen kann es sich um eine Pflegefachperson handeln. GA-Instrumente helfen bei der Identifizierung potenzieller Probleme. Wenn das Problem jedoch als schwerwiegend identifiziert wird, ist eine gründliche Beurteilung erforderlich, um die Ursache zu verstehen. Um die Ergebnisse von älteren Patienten zu optimieren, kann eine geriatrische Intervention oder Überweisung erforderlich sein, z. B. an den Geriater, Diätassistenten, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter oder Psychologen. Es gibt mehrere Studien, in denen berichtet wird, dass Beeinträchtigungen der körperlichen Funktion, der Kognition und der psychischen Gesundheit, der Mangelernährung und der Polypharmazie mit einer kürzeren Gesamtüberlebensdauer assoziiert sind (Kennedy und Olin 2021). Für Gesundheitspersonal, das nicht in der Geriatrie geschult ist, wäre es aber am interessantesten zu wissen, ob die Verbesserung von Beeinträchtigungen oder Defiziten die Lebensqualität und den Behandlungsabschluss verbessern würde. Es ist jedoch zu früh, Schlussfolgerungen zu ziehen, und vor allem wird die Lebensqualität in den meisten Studien kaum angesprochen.

Ein vollständiges GA kann für HCPs, die nicht in der Beurteilung älterer Erwachsener geschult sind, zeitaufwendig und belastend sein. Vereinfachte Screening-Instrumente wie der Vulnerable Elders Survey (VES) (Saliba et al. 2001) und dem G8-Screening-Tool (Soubeyran et al. 2011) können zum Zweck einer ersten Beurteilung eingesetzt werden, um diejenigen zu identifizieren, die am meisten von einem detaillierterem und vollständigerem GA profitieren würden. Eine der neuesten Empfehlungen der International Socie-

ty of Geriatric Oncology (SIOG) berichtete, dass 68–82 % der Krebspatienten > 70 Jahre auf der G8 einen abnormen Wert erreichten (≤ 14). Darüber hinaus waren 74–94 % dieser Patienten gemäß einem GA gebrechlich (Decoster et al. 2015).

9.3.2.1 Funktionsstatus

Eine wichtige Determinante der Gebrechlichkeit ist der Funktionsstatus, einschließlich des Karnofsky-Performance-Status (PS) (Karnofsky und Burchenal 1949; Mor et al. 1984), der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) (Mahoney und Barthel 1965) und der wichtigen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) (Graf 2008). Der PS wird bei einer HSZT routinemäßig verwendet und ist eine globale ärztliche Schätzung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten. Die ADL misst den Grad der Unabhängigkeit oder Abhängigkeit der Patienten in Bezug auf Einschränkungen bei der Selbstversorgung, Mobilität und der Fähigkeit, zu gehen sowie beim Kontinenzstatus.

Die IADL beschreibt die komplexeren ADLs, die für das Leben in der Gemeinschaft notwendig sind, und bewertet die Kompetenz bei Fähigkeiten wie Einkaufen, Kochen und dem Verwalten der Finanzen, die alle für ein unabhängiges Leben erforderlich sind.

Eine Beurteilung der Gangschwierigkeiten und der selbstberichteten Anzahl der Stürze kann auch nützlich sein, wenn der Funktionsstatus untersucht wird. Probleme können durch Ermüdung, Muskelschwäche, Schwindelgefühl oder durch Krebs oder Krebsbehandlung induzierte Neuropathien verursacht werden und können Gründe für eine signifikante Mortalität und Morbidität sein.

9.3.2.2 Seh- und Hörstörungen

Viele ältere Erwachsene haben entweder eine Sehstörung, eine Hörstörung oder beides. Es gibt Belege für einen Zusammenhang zwischen Hörbeeinträchtigung und kognitivem Rückgang bei älteren Erwachsenen (Valentijn et al. 2005). Während der körperlichen Beurteilung sollte eine Beurteilung der Seh- und Hörschärfe jedes Patienten durchgeführt werden. Wenn möglich, sollten Hör- und Sehstörungen korrigiert werden, damit ältere Menschen eine besser Funktionalität erreichen, wodurch eine größere Unabhängigkeit gefördert wird.

9.3.2.3 Komorbidität und Polypharmazie

Typische ältere Erwachsene haben mehrere Komorbiditäten. Für die HSZT kann die Komorbidität anhand des Komorbiditätsindex für die hämatopoetische Zelltransplantation (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index, HCT-CI), der 2005 von Sorr et al. eingeführt wurde, als Beurteilung der Organdysfunktion für potenzielle HSZT-Empfänger beurteilt werden. Der HZT-KI wurde aus dem historischen Charlson-Komorbiditätsindex entwickelt (Charlson et al. 1987).

Aufgrund bestehender Komorbiditäten nimmt der ältere Patient häufig mehrere Medikamente ein – die ihre jeweiligen Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen mit sich bringen. Die Polypharmazie (definiert als eine übermäßige Anzahl von Medikamenten (≥ 5)) wird manchmal durch Medikamente weiter erhöht, die rezeptfrei gekauft werden können. Einige dieser Medikamente können mit verschriebenen Krebsbehandlungen oder sogar unterstützenden Medikamenten wie Immunsuppressiva, die nach einer HSZT verwendet werden, in Wechselwirkung treten. Vor Beginn der Therapie und dann regelmäßig während des gesamten Behandlungspfads der Patienten wird eine umfassende Medikationsprüfung dringend empfohlen, um die Begleitmedikamente genau zu dokumentieren und potenziell unangemessene Medikamenteneinnahmen sicher zu verhindern.

9.3.2.4 Kognitive Funktion

Obwohl ein Rückgang kognitiver Fähigkeiten mit zunehmendem Alter anerkannt ist, wird eine signifikante Variabilität bei der älteren Bevölkerung festgestellt (Greene und Adelman 2003). Sie definieren eine leichte kognitive Beeinträchtigung als „Gedächtnisdefizite, die sich nicht auf die tägliche Funktionsfähigkeit auswirken“.

Die Folgen selbst einer leichten kognitiven Beeinträchtigung sind jedoch signifikant, da diese Patienten möglicherweise mehr Schwierigkeiten haben, die Risiken und Vorteile der Behandlung zu verstehen und auch komplexe Krebsbehandlungsschemata einzuhalten. Es ist zu beachten, dass eine Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung nicht notwendigerweise bedeutet, dass der Patient nicht in der Lage ist, Entscheidungen zu treffen und seine Einwilligung zu erteilen. Die meisten Patienten sind immer noch in der Lage, die Risiken und Vorteile der Behandlung und der

Teilnahme an der Forschung zu verstehen. Es ist wichtig, dass die Forschenden Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung nicht automatisch von der Behandlung ausschließen, sondern dass alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass die Patienten vollständig informiert sind, um in der Lage zu sein, ihre Einwilligung zu erteilen.

Die Beurteilung der kognitiven Funktion ist als Domäne im GA enthalten. Darüber hinaus wird der Mini-Mental-Status-Test (MMST) bei älteren Personen häufig als Screening-Test für kognitive Beeinträchtigung und Demenz verwendet (Folstein et al. 1975).

9.3.2.5 Geriatrische Syndrome

Geriatrische Syndrome umfassen Demenz, Depressionen, Delirium, Osteoporose, Stürze und Ermüdung. Spezifische geriatrische Syndrome können mit Instrumenten wie dem MMST und der geriatrischen Depressionsskala (GDS-15) beurteilt werden (Almeida und Almeida 1999). Der MMST beurteilt, inwieweit die Person wach, orientiert und in der Lage ist, sich zu konzentrieren und komplexe geistige Aufgaben und affektive Funktionen auszuführen, und erkennt Anzeichen einer Demenz (Folstein et al. 1975; Sattar et al. 2014). Die geriatrische Depressionsskala (GDS-15) sucht nach Anzeichen einer Depression (Sheikh und Yesavage 1986; Almeida und Almeida 1999). Das Vorhandensein einer Demenz und/oder Depression ist mit einer negativen Auswirkung auf das Überleben assoziiert (Pallis et al. 2010).

9.3.2.6 Medikamententreue

Während der HSZT ist es unerlässlich, dass die Patienten die verschriebene Behandlung einhalten. Fehlende Medikamententreue führt zu schlechteren Gesundheitsergebnissen, wie einer erhöhten Inzidenz transplantationsbezogener Morbidität und Mortalität, höheren Krebsrezidivaten und einem kürzeren Überleben (Puts et al. 2014).

Ein höheres Alter wurde nicht als Risikofaktor für fehlende Medikamententreue identifiziert, es sei denn, der ältere Erwachsene nimmt subjektiv wahr, dass er in sozialer Hinsicht unzureichend unterstützt wird. Für ältere Erwachsene sind bestimmte Faktoren bekannt, die die mangelnde Medikamententreue beeinflussen. Dazu gehören Faktoren, die mit dem Gesundheitssystem und dem Behandlungsteam zusammenhängen:

- hohe Medikamentenkosten bei niedrigem Patienteneinkommen,
- unvollständiger Versicherungsschutz,
- mangelnde koordinierte Versorgung,
- individuelle Faktoren wie falsch verstandene Anweisungen, bewusste Wahl der Medikation und mangelnde Medikamententreue, um dem Lebensstil und den täglichen Aktivitäten der Patienten Rechnung zu tragen (Van Cleave et al. 2016)

Obwohl derzeit für gero-onkologische Patienten kein Screening-Instrument für die Nicht-Adhärenz zur Verfügung steht, gibt es mehrere bestehende Medikations-Adhärenz-Skalen zur Beurteilung der Medikamententreue der Patienten (Lam und Fresco 2015).

9.3.2.7 Ernährungsstatus

Nährstoffmangel und Mangelernährung treten bei älteren Erwachsenen häufig auf. Das Vorhandensein von Gewichtsverlust und/oder Anorexie deutet auf eine Mangelernährung hin, die die Anfälligkeit für Krankheiten erhöht. Zur Bestimmung des Ernährungsstatus stehen Screening-Instrumente wie das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (Stratton et al. 2004) oder der Simplified Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) (Kruizenga et al. 2005) zur Verfügung. In all diesen Screening-Instrumenten ist ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust in kurzer Zeit ein fester Parameter für die Beurteilung einer Mangelernährung. Zur Diagnose einer Mangelernährung kann das Mini Nutritional Assessment (MNA) (Guigoz 2006) herangezogen werden. Das MNA bewertet:

- Abnahme der Nahrungsaufnahme
- Gewichtsverlust und Mobilität
- Neuropsychologische Probleme
- Body Mass Index
- Anzahl der pro Tag eingenommenen Medikamente
- Von Patienten vorgenommene Beurteilung des eigenen Gesundheitszustands im Vergleich zu Gleichaltrigen

Ein multidisziplinärer Ansatz für die Beurteilung, Pflegeplanung und Intervention bei HSZT-Patienten sollte nach Möglichkeit unter Einbeziehung von Gesundheitspersonal wie Diätassistenten und Ernährungsspezialisten in Zusammenarbeit mit dem medizinischen und Pflege team befürwortet werden.

9.3.2.8 Sozioökonomische Aspekte

Soziale Unterstützung, allgemeine Lebensumstände sowie Verfügbarkeit und Eignung der Betreuer sollten integraler Bestandteil des GA sein. Es gibt verschiedene Arten von Unterstützung, wie z. B.:

- emotionale Unterstützung im Alltag
- emotionale Unterstützung bei Problemen
- Unterstützung durch Wertschätzung
- Praktische Unterstützung
- Gesellschaft
- Informative Unterstützung

Jeder braucht auf seine Art Unterstützung im Alltag. Die Art und Höhe der benötigten Unterstützung hängt von der Person und auch von der Phase der Erkrankung und Behandlung ab. Das Wohlbefinden der Betreuer sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da die Lebensqualität und die Qualität der Versorgung des Patienten ebenfalls von diesem Faktor abhängen.

9.3.2.9 Entscheidungsfindung

Ältere Menschen sind möglicherweise in einer Gesundheitskultur aufgewachsen, in der die Entscheidungsfindung eher paternalistisch geprägt war. Dadurch kann es entweder zu weniger häufigen Informationsanfragen seitens des Patienten oder zu einem Risiko einer schlechten Gesamtkommunikation kommen. Für die meisten jungen Patienten sind die Entscheidung und der Wunsch nach Transplantation oft klar. Für ältere Patienten ist die Entscheidung jedoch oft viel weniger offensichtlich, und die Entscheidung, mit der HSZT fortzufahren, ist komplex (Randall et al. 2016). Die Patienten denken vielleicht, dass sie für eine HSZT „zu alt“ sind oder sind besorgt, ob sie einen verfügbaren Betreuer finden können und ob sie genug Geld für anfallende Mehrkosten haben oder dass dies ihre Lebensqualität beeinträchtigen wird (Randall et al. 2016). Medizinische Informationen über den allgemeinen Prozess und die Ergebnisse der Transplantation, Spenderquellen, Medikamente, Zeitpläne und Risiken und Vorteile des Verfahrens werden in der Regel nach erfolgreicher Induktionstherapie bereitgestellt. Ältere Menschen haben jedoch mehr Schwierigkeiten, Informationen zu verarbeiten und zu speichern als jüngere (Posma et al. 2009), und die Kognition könnte durch die verabreichte Chemotherapie weiter beeinträchtigt worden sein (Williams et al. 2016). Daher ist es wichtig, dass die Aufklärung über die HSZT schrittwei-

se erfolgt. Sie sollte während und nach der Induktion wiederholt werden und in verständlicher Sprache erfolgen, um den älteren Patienten in die Lage zu versetzen, die Entscheidung für eine Transplantation zu treffen. (Randall et al. 2016). Für eine verbesserte Fähigkeit der Patienten, aktiv am Entscheidungsprozess teilzunehmen, und für eine erhöhte Therapietreue sollte ein schrittweiser Ansatz in Betracht gezogen (Posma et al. 2009) und auf das, was für eine Entscheidung sinnvoll ist, eingegrenzt werden (D'Souza et al. 2015; Posma et al. 2009). Bezüglich Risiken und Allgemeinwissen über medizinische Verfahren können schriftliche Informationen, Multimedia-Interventionen, erweiterte Diskussionen und Test-/Feedback-Techniken das Verständnis der Patienten verbessern (Schenker et al. 2011). Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Durchführung von Interventionen gelegt werden, die für Patienten mit eingeschränkter Lesefähigkeit und/oder eingeschränktem Sehvermögen zugänglich sind. Diese Gruppen haben ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Verständnis.

Referenzen

Transplantation bei Kindern

- Aguilera V, Schaefer MR, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. Psychosocial outcomes of parents in pediatric haploidentical transplant: parental hematopoietic cell donation as a double-edged sword. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):377–83.
- Asadi M, Manookian A, Nasrabi AN. Parent' experiences of their children bone marrow transplantation: a qualitative study. *Int J Hema Oncol Stem Cell Res.* 2011;5:264.
- Bakshi N, Sinha CB, Ross D, Khemani K, Loewenstein G, Krishnamurti L. Proponent or collaborative: physician perspectives and approaches to disease modifying therapies in sickle cell disease. *PLoS One.* 2017;12(7):e0178413.
- Badon P, Cesaro S. *Assistenza infermieristica in pediatria.* 2nd ed. New Delhi: CEA; 2015.
- Barrera M, Andrews GS, Burners D, Atenafu E. Age differences in perceived social support by paediatric haematopoietic progenitor cell transplant patients: a longitudinal study. *Child Care Health Dev.* 2007;34(1):19–24.
- Bauk K, Andrews A. The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs.* 2013;28:235–42.
- Bingen K, Kent MW, Rodday AM, Ratichek SJ, Kupst MJ, Parsons SK. Children's coping with hematopoietic stem cell transplant stressors: results from the journeys to recovery study. *J Child Health Care.* 2012;41(2):145–61.

- Chang G, Recklitis SJ, Recklitis C, Syrjala K, Patel SK, Harris L, Rodday AM, Tighiouart H, Parsons SK. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:289–96.
- Committee on Bioethics. Children as hematopoietic stem cell donors. *Pediatrics*. 2010;125:392.
- Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1240–54.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):35–47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5).
- Hutt D, Nehari M, Munitz-Shenkar D, Alkalay Y, Toren A, Bielorai B. Hematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of pediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(10):1337–42.
- Khemani K, Ross D, Sinha C, Haight A, Bakshi N, Krishnamurti L. Experiences and decision making in hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease: 'patient and caregiver' perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):1041–8.
- Manookian A, Nikbakht Nasrabadi A, Asadi M. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci*. 2014;16:314–20.
- Mekelenkamp H, Lankester AC, Bierings MB, Smiers FJW, de Vries MC, Kars MC. Parental experiences in end-of-life decision-making in allogeneic pediatric stem cell transplantation: "Have I been a good parent". *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28229.
- Mekelenkamp H, van Zanten H, de Vries M, Lankester A, Smiers F. How to facilitate decision-making for hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoglobinopathies. The perspectives of healthcare professionals. *Front Pediatr*. 2021;9:690309.
- Munzenberger N, Fortanier C, Macquart-Moulin G, Faucher C, Novakovitch G, Maraninchi D, et al. Psychosocial aspects of haematopoietic stem cell donation for allogeneic transplantation: how family donors cope with this experience. *Psychooncology*. 1999;8(1):55–63.
- Mona M. 2015. <http://nursingexercise.com/child-growth-development-overview>.
- Neumann ML, Weaver MS, Lord B, Wiener L, Hinds PS. Care provider behaviors that shape parent identity as a "Good Paren" to their seriously ill child. *Palliat Med Rep*. 2021;2(1):113–21.
- Norberg L, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014;18:302–9.
- Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1134–46.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Mohty M. Is the use of unrelated donor transplantation European off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1139–48. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0153-1>.
- Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Kuball J, Lankester A, Montoto S, de Latour RP, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Arat M, Mohty M, Kroger N. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1575–85.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-'s come into focus. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(8):1604–13.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1651–64.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, Mohty M, Neven B, Peffault de Latour R, Perić Z, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(5):742–52.
- Peeters G, Pluijm SMF, van Schoor NM, Elders PJM, Bouter LM, Lips P. Validation of the LASA fall risk profile for recurrent falling in older recent fallers. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1242–8.
- Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: what if there is no decision to make. *Oncologist*. 2012;17(6):881–5.
- Pentz RD, Alderfer MA, Pelletier W, Stegenga K, Haight AE, Hendershot KA, et al. Unmet needs of siblings of pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1156–62.
- Phipps S, Dunavant M, Lensing S, Rai SN. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:435–42.
- Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTCC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):361–7.
- Schaefer MR, Aguilera V, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. "Giving the gift of life twice": understanding the lived experiences of parent donors and nondonors in pediatric haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29480.

- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji RM, Markt S, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood*. 2012;119(12):2935–42.
- Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 2009;12:955–70.
- Ugglä L, Bonde LO, Hammar U, Wrangsjö B, Gustafsson B. Music therapy supported the health-related quality of life for children undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Acta Paediatr*. 2018;107(11):1986–94.
- Ugglä L, Mårtensson Blom K, Bonde LO, Gustafsson B, Wrangsjö B. An explorative study of qualities in interactive processes with children and their parents in music therapy during and after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine*. 2019;6(1):28.
- van Walraven SM, Ball LM, Koopman HM, Switzer GE, Ropes-de Jong CM, de Jong A, Bredius RG, Egeler RM. Managing a dual role—experiences and coping strategies of parents donating haploidentical G-CSF mobilized peripheral blood stem cells to their children. *Psychooncology*. 2012;21(2):168–75.
- Vogel R. The management of the sibling hematopoietic stem cell transplant donor. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28(6):336–43.
- Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, Wayne A. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol*. 2007;25(1):45–60.
- Williams S, Green R, Morrison A, Watson D, Buchanan S. The psychosocial aspects of donating blood stem cells: the sibling donor perspective. *J Clin Apher*. 2003;18(1):1–9.
- Yates GJ, Beckmann NB, Voss ME, Anderson MR, Silverman MJ. Caregiver perceptions of music therapy for children hospitalized for a blood and marrow transplant: an interpretivist investigation. *Glob Adv Health Med*. 2018;7:2164956118788853.
- B. Pathways of care for adolescent patients with cancer in Europe from 2006 to 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:924–9.
- Fan S-Y, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body Image*. 2009;6:247–56.
- Forinder U, Posse E. A life on hold: adolescents' experiences of stem cell transplantation in a long-term perspective. *J Child Health Care*. 2008;12:301–13.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer*. 2009;45:992–1005.
- GMC. 0-18 years: guidance for all doctors. London: GMC; 2007.
- Gratwohl A, Baldomero H, Demirel T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol*. 2004;15:653–60.
- Grinyer A. Contrasting parental perspectives with those of teenagers and young adults with cancer: comparing the findings from two qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13:200–6.
- Human Tissue Authority. Guidance to bone marrow and peripheral blood stem cell transplant teams and accredited assessors. London: HTA; 2015.
- Kaufman M. Role of adolescent development in the transition process. *Prog Transplant*. 2006;16:286–90.
- Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TOB. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:100–8.
- Lassaletta A, Andión M, Garrido-Colino C, Gutierrez-Carrasco I, Echebarria-Barona A, Almazán F, López-Ibor B, Ortega-Acosta MJ. The current situation of adolescents with cancer in pediatric hematology-oncology units in Spain. Results of a national survey. *Anales Pediat*. 2013;78:268.
- Levine J, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4831–41.
- Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14:57–88.
- Macleod KD, Whitsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol*. 2003;28:223–30.
- Ministry of Health. The welfare of children in hospital. Platt report. London: Ministry of Health; 1959.
- Moore C, Rauch P. Addressing parenting concerns of bone marrow transplant patients: opening (and closing) Pandora's box. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:775–82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Children and young people with cancer. London: Nice; 2014.
- Nicolussi A. Informed consent and minors. *Ital J Pediatr*. 2015;41:1.
- Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolesc Health*. 2009;44:394–400.

Transplantation bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen

- Barfield R, Kodish E. Ethical considerations in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematopoiet Stem Cell Transpl*. 2006;2006:251–70.
- Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. The Boston Ivf handbook of infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples. Boca Raton: CRC Press; 2011.
- Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) - Aches Buch (VIII) - Kinder- und Jugendhilfe - (Artikel 1 des Gesetzes v. 26. Juni 1990, BGBl. I S. 1163)
- § 7 Begriffsbestimmungen. 1990. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_8/_7.html [04.02.2024].
- Department of Health. Reference guide to consent for examination or treatment. London: Department of Health; 2009.
- Desandes E, Bonnay S, Berger C, Brugieres L, Demeocq F, Laurence V, Sommelet D, Tron I, Clavel J, Lacour

- Rodgers C, Young A, Hockenberry M, Binder B, Symes L. The meaning of adolescents' eating experiences during bone marrow transplant recovery. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27:65–72.
- Smith S, Vogel CL, Waterhouse K, Pettitt N, Beddard L, Oldham J, Hubber D, Simon S, Siddall J. A blueprint of care for teenagers and young adults with cancer. London: Guidelines for Health Professionals; 2012.
- Stark D, Bielack S, Brugieres L, Dirksen U, Duarte X, Dunn S, Erdelyi DJ, Grew T, Hjorth L, Jazbec J, Kabickova E, Konsoulova A, Kowalczyk JR, Lassaletta A, Laurence V, Lewis I, Monrabal A, Morgan S, Mountzios G, Olsen PR, Renard M, Saeter G, Van Der Graaf WT, Ferrari A. Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care*. 2016;25:419–27.
- Taddeo DM, Egedy MM, Frappier JYM. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health*. 2008;13(1):19–24.
- Wheeler R. Gillick or Fraser? A plea for consistency over competence in children. *BMJ*. 2006;332:807.
- Transplantation bei Erwachsenen und älteren Erwachsenen: Überlegungen zur Pflege**
- Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(10):858–65.
- Artz AS, Chow S. Hematopoietic cell transplantation in older adults: deciding or decision-making? *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):643–4.
- Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley L, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, van Besien K. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(9):954–64.
- Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel M, Eppin J, Fried TR, Goldstein MK, Holmes HM, Ritchie CS, Shega JW. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–E25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanavaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288–300.
- D'Souza A, Pasquini M, Spelley R. Is 'informed consent' an 'understood consent' in hematopoietic cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):10–4.
- Elsawy M, Sorror ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1283–300.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi50–4.
- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241–52.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *AJN*. 2008;108(4):52–62.
- Greene MG, Adelman RD. Physician-older patient communication about cancer. *Patient Educ Couns*. 2003;50(1):55–60.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10:466–87.
- Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(5):430–40.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia Univ Press; 1949. p. 191–205.
- Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–12.
- Kennedy VE, Olin RL. Haematopoietic stem-cell transplantation in older adults: geriatric assessment, donor considerations, and optimisation of care. *Lancet Haematol*. 2021;8(11):e853–61.
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wiersma NJ, van Bokhorst-Schueren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr*. 2005;24:75–82.
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.
- Mamdani H, Santos CD, König H. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients—a therapeutic dilemma. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(7):581–7.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;1461–5

- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. *Cancer*. 1984;2002–7.
- National Cancer Institute. MDS, median age 71 years, Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;24(2):287–94.
- Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer*. 2010;46:1019–25.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>.
- Palumbo A, Bringham S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74.
- Posma ER, van Weert JC, Jansen J, Bensing JM. Older cancer patients' information and support needs surrounding treatment: an evaluation through the eyes of patients, relatives and professionals. *BMC Nurs*. 2009;8:1.
- Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, Alibhai SM. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(3):564–77.
- Randall J, Keven K, Atli T, Ustun C. Process of allogeneic hematopoietic cell transplantation decision making for older adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):623–8.
- Saliba D, Elliott CJ, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1691–9.
- Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014;19(10):1056–68.
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, van der Griend R, Stauder R, Hamaker ME. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(6):1484–93.
- Schenker Y, Fernandez A, Sudore R, Schillinger D. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: a systematic review. *Med Decis Mak*. 2011;31(1):151–73.
- Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):287–94.
- Sheikh JA, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent findings and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press; 1986.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):9001.
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (“MUST”) for adults. *Br J Nutr*. 2004;92(5):799–808.
- Valentijn SA, van Bostel MP, van Hooren SA, Bosma H, Beckers HJ, Ponds RW, Jolles J. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):374–80.
- Van Cleave JH, Kenis C, Sattar S, Jabloo VG, Ayala AP, Puts M. A research agenda for gero-oncology nursing. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(1):55–64.
- Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol*. 2016;174(6):835–46.
- WHO. Definition of an older or elderly person. Geneva: World Health Organisation; 2010. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accessed 14 April 2017.

Open Access Dieses Kapitel ist gemäß den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die Originalautor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitgestellt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Frühe und akute Komplikationen und die Grundsätze der HSZT-Pflege

10

Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon und Barry Quinn

Zusammenfassung

Die hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) umfasst im Allgemeinen Konditionierungsregime, die aus Kombinationen von Chemotherapie und/oder Strahlentherapie und manchmal Immuntherapie bestehen. Diese Regime sowie andere Behandlungen vor und nach einer HSZT, wie Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) (siehe Kap. 11) können die Organe und Gewebe des Patienten beeinträchtigen und sowohl Früh- als auch Langzeitkomplikationen verursachen. Im sich entwickelnden Bereich der Stammzelltherapien werden einige Komplikationen, die traditionell als frühe Komplikationen angesehen wurden, nun aufgrund von Veränderungen der Konditionierungsregime und der Wahl der Stammzellquelle manchmal später im ambulanten Umfeld nach der Transplantation beobachtet. Die in diesem Kapitel behandelten Komplikationen treten in der Regel innerhalb von 100 Tagen nach einer HSZT auf und werden daher als frühe Komplikationen eingestuft. Zwei der häufigsten frühen Komplikationen sind orale Komplikationen/Mukositis und Sepsis. Einige weitere relativ seltene

Komplikationen werden hier ebenfalls behandelt: hämorrhagische Zystitis (haemorrhagic cystitis, HC), Endothelschädigungssyndrome einschließlich Engraftment-Syndrom (ES), idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS), diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH), thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und sinusoidales Obstruktionssyndrom/Lebervenenverschlusskrankheit (SOS/VOD [veno-occlusive disease]). Für alle Komplikationen werden Empfehlungen zur Vorbeugung und Grundsätze für die pflegerische Betreuung vorgestellt, da eine sorgfältige pflegerische Überwachung sowie eine zeitnahe Intervention und Versorgung einen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten haben können.

Schlüsselwörter

Orale Komplikationen · Mukositis · Sepsis · Hämorrhagische Zystitis · SOS/VOD · Endothelschädigungssyndrome

E. Wallhult
Section of Hematology and Coagulation,
Department of Medicine, Sahlgrenska University
Hospital, Gothenburg, Schweden
E-Mail: elisabeth.wallhult@vgregion.se

M. Kenyon (✉)
Department of Haematological Medicine, King's
College Hospital NHS Foundation Trust, London,
Vereinigtes Königreich
E-Mail: michelle.kenyon@nhs.net

B. Quinn
Woking und Sam Beare Hospices, Surrey,
Vereinigtes Königreich
E-Mail: Barry.Quinn@qub.ac.uk

10.1 Mundpflege in der Transplantation

10.1.1 Einführung

Berücksichtigt man die progressiven Entwicklungen im Bereich der Stammzellentransplantation, die darauf abzielen, das Überleben und die Lebensqualität der Personen zu verbessern, bleibt die korrekte und konsistente Vorgangsweise im Umgang mit Mundpflegeproblemen in vielen Transplantationsumgebungen weiterhin eine Herausforderung (Quinn et al. 2021). Vieles deutet darauf hin, dass viele Transplantationsteams auf orale Komplikationen, sobald

sie auftreten, mit einem manchmal inkonsistenten und anekdotischen Ansatz reagieren, anstatt diesen Aspekt der Pflege proaktiv anzugehen (Quinn et al. 2019). Orale Probleme und Schäden können vorübergehend oder dauerhaft sein und stellen eine erhebliche gesundheitliche Belastung für den Einzelnen dar, während sie gleichzeitig die begrenzten Ressourcen des Gesundheitswesens stark beanspruchen. Orale Komplikationen sind jedoch nicht immer unvermeidlich, und es kann viel unternommen werden, um die Schwere der Symptome zu reduzieren oder zu minimieren, indem ein proaktiverer Ansatz für diesen Aspekt der Versorgung gewählt wird (Hannen et al. 2017). Die Arbeit in einem multidisziplinären Team mit dem Patienten im Zentrum des Versorgungs- und Behandlungsplans und die frühzeitige Erkennung potenzieller und tatsächlicher Probleme und Behandlung kann dazu beitragen, Mundprobleme zu reduzieren und Unterbrechungen der Behandlung zu verhindern, während die Sicherheit und der Komfort der Patienten maximiert werden (National Cancer Institute 2013).

10.1.2 Orale Mukositis (OM)

Orale Mukositis (OM) wurde von Al-Dasooqi et al. (2013) und anderen als Entzündung der Schleimhaut definiert, die durch Ulzeration gekennzeichnet ist, was zu Schmerzen, Schluckbeschwerden und Beeinträchtigung der Sprechfähigkeit führen kann. Die durch OM verursachte Schleimhautschädigung begünstigt Infektionen und setzt insbesondere den schwer immungeschwächten Patienten in der HSZT-Umgebung einem Risiko für Sepsis und Septikämie aus (Quinn et al. 2020). OM ist jedoch nicht die einzige orale Komplikation, die im Transplantationsumfeld beobachtet wird (Tabelle 10.1), und bei den meisten Patienten, die sich einer autologen oder allogenen HSZT unterziehen, treten Veränderungen in ihrer Mundhöhle auf (Quinn et al. 2016, 2021). Mit der zunehmenden Anwendung zielgerichteter medikamentöser Therapien und Ansätze im Krebs- und Hämatologie-Setting werden Probleme in der Mundhöhle zunehmen und zu einer noch größeren Herausforderung werden (Quinn et al. 2020; ESMO 2017).

Orale Komplikationen bei HSZT (Tabelle 10.1) führen zu Schwierigkeiten beim Essen, Schlafen und Sprechen und einer Verringerung der Lebensqualität.

Tabelle 10.1 Orale Komplikationen bei HSZT

Orale Mukositis	Halitose
Xerostomie	Blutungen
Infektionen der Mundhöhle	Trockene Lippen
Orale Graft-versus-Host-Erkrankung	Schmerz
Ulzeration	Zahnfäule
Trismus	Osteonekrose
veränderter Geschmack	Fibrose

Quinn et al. (2019, 2021)

10.1.3 Grundprinzipien der Behandlung

Alle Behandlungsstrategien, die auf eine Verbesserung der Mundpflege abzielen, hängen weiterhin von vier Grundprinzipien ab: genaue Beurteilung der Mundhöhle, individuell zugeschnittener Versorgungsplan, Einleitung rechtzeitiger Vorbeugungsmaßnahmen und korrekte Behandlung (Quinn et al. 2020). Der Beurteilungsprozess sollte vor Beginn der Behandlung beginnen, indem alle Patientenrisiken identifiziert werden, die am ehesten die orale Schädigung erhöhen (Tabelle 10.2). Jeder Patient muss im Hinblick auf die Risikofaktoren beurteilt werden, die das Risiko oraler Komplikationen während der Behandlung erhöhen können.

Patienten, die eine hämatologische Behandlung beginnen, sollten sich einer zahnärztlichen Untersuchung durch einen Spezialisten unterziehen (Elad et al. 2015). Dies dient der Feststellung des allgemeinen Mundgesundheitsstatus und der Identifizierung und Behandlung bestehender und/oder potenzieller Infektions-, Trauma- oder Verletzungsquellen. Wenn möglich, sollten alle identifizierten Zahnprobleme vor Beginn des Behandlungsregimes korrigiert werden. Eine weitere Baseline-Beurteilung der Mundschleimhaut sollte möglichst zeitnah vor der Verabreichung der ersten Behandlungsdosis erfolgen (Tabelle 10.3). Die Mundhöhle sollte von geschultem Gesundheitspersonal mithilfe eines anerkannten Bewertungssystems beurteilt werden, um eine genaue Überwachung und Dokumentation zu gewährleisten. Das gewählte Instrument sollte sowohl objektive als auch subjektive Elemente enthalten. Die Beurteilung sollte Veränderungen der Mundschleimhaut, das Vorhandensein oder Fehlen von Schmerzen und den Ernährungsstatus des Patienten umfassen (Quinn et al. 2019). Die Beurteilungen sollten während des HSZT-Prozesses täglich und in regelmäßigen Abständen nach der Behandlung durchgeführt werden,

Tabelle 10.2 Risikofaktoren für orale Schäden

Vorbestehende orale/zahnärztliche Probleme	Alkohol- und/oder Tabakkonsum in der Vorgeschichte
Vorherige Behandlungen	Schlechte Ernährung und Flüssigkeitszufuhr
Komorbiditäten	Unterstützende Ernährung (nasogastral, PEG, RIG)
Ältere Patienten und Frauen (höheres Risiko für orale Schäden)	Unterstützende Therapien (Opiate, Diuretika, Sedativa, Sauerstofftherapie), die zu Trockenheit der Schleimhaut führen können

Tabelle 10.3 Orale Beurteilungskriterien bei Baseline

Untersuchung der Mundhöhle
Klinische Hilfsmittel: gute Lichtquelle, Handschuhe, Zungenspatel und trockene Gaze
Stellen Sie sicher, dass der Patient eine bequeme Position einnimmt
Verwenden Sie ein gültiges und zuverlässiges Bewertungsinstrument, das leicht zu interpretieren ist
Zu beurteilende orale Stellen (Wangen, Lippen, weicher Gaumen, Mundboden, Zunge)

um Komplikationen zu überwachen. Einige Patienten benötigen nach der Behandlung eine regelmäßige zahnärztliche Nachsorge. Patienten können ermutigt werden, ihren eigenen Mund mithilfe eines Selbstbeobachtungsinstruments zu beurteilen und alle Veränderungen, die sie bemerken oder erleben, dem Transplantationsteam zu melden (Gussgard et al. 2014).

10.1.4 Versorgung der Mundhöhle

Eine gute Mundpflege ist für die Prävention und/oder Reduzierung oraler Komplikationen während und nach der Behandlung von zentraler Bedeutung (British Dental Health Foundation 2021). Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Mundpflege im HSZT-Umfeld umfasst Zahnheilkunde-Fachkräfte, Diätassistenten, Pflegefachperson, Arzt und Apotheker. Die Unterstützung durch das Team sowie die gute Kommunikation und der Patient im Zentrum aller Versorgungspläne sind für die Aufrechterhaltung der Mundgesundheit des Patienten von zentraler Bedeutung. Alle Patienten sollten klare Anweisungen erhalten und zu einer guten Mundhygiene angehalten werden. Die Aufklärung sollte auch potenzielle orale Komplikationen umfassen, damit Patienten diese frühzeitig identifizieren und melden können (British Dental Health Foundation 2021; Quinn et al. 2019). Alle Patienten sollten im Rahmen der Vorbeugung und Behandlung oraler Veränderungen schriftliche In-

formationen sowie mündliche Anweisungen zur Mundpflege erhalten.

Eine gute Ernährung ist wichtig, um Infektionen zu bekämpfen, die Schleimhautintegrität zu erhalten, die Schleimhautgewebereparatur zu verbessern und die Verschlimmerung einer bestehenden Mukositis zu reduzieren. Probleme, die sich auf die Ernährung auswirken können, wie Appetitlosigkeit, geänderter Geschmack und Dysphagie, sollten angesprochen werden. Es gibt bestimmte Nahrungsmittel, die die Mundschleimhaut schädigen können; dazu können raue, scharfe und harte Nahrungsmittel gehören und sie sollten vermieden werden. Würzige, sehr salzige und säurehaltige Nahrungsmittel können Schleimhautreizungen verursachen, können aber von einigen Patienten bevorzugt oder vertragen werden.

Zähne, Zahnfleisch und Zunge sollten zweibis viermal täglich, vorzugsweise nach den Mahlzeiten und vor dem Zubettgehen, geputzt werden (British Dental Health Foundation 2021; Peterson et al. 2015). Eine Zahnbürste mit weichen Borsten (manuell oder elektrisch) wird empfohlen, um Verletzungen der Mundschleimhaut zu vermeiden, und muss nach jedem Gebrauch gründlich mit Wasser gespült werden. Wenn der Mund schmerzhaft ist oder Patienten ihren Mund nicht vollständig öffnen können, können weiche orale Schwämme verwendet werden, jedoch mit Vorsicht. Um Infektionen vorzubeugen, sollte die Zahnbürste mit dem Bürstenkopf nach oben gelagert und nicht in Desinfektionslösung getränkt werden. Diese sollten auch auf Anzeichen einer Pilz-/Bakterienbesiedlung überwacht werden. Um den Zahnschmelz zu schützen, sollte eine nicht scheuernde Zahnpasta mit hochdosiertem Fluorid verwendet werden (Quinn et al. 2021).

Die tägliche Reinigung der Zahnzwischenräume mit Bürsten kann die Plaquebildung zwischen den Zähnen reduzieren (Sambunjak et al. 2011). Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen sollten Interdentalreiniger jedoch mit Vorsicht angewendet werden. Zahnersatz muss nach jeder Mahlzeit gespült werden. Eine gründliche Reinigung durch Bürsten mit Wasser und Reinigungsmittel sollte mindestens zweimal täglich erfolgen. Zahnersatz sollte gereinigt, getrocknet und über Nacht in einem geschlossenen Behälter gelagert werden (Duyck et al. 2013).

Das Ziel der Verwendung von Mundspülungen kann Mundhygiene, Vorbeugung/Behandlung von Infektionen, Befeuchtung der Mundhöhle oder Schmerzlinderung sein. Als Mindestmaß an Mundpflege werden mindestens viermal täglich

Mundspülungen mit normaler Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) oder Salzwasser empfohlen (Lalla et al. 2014; Quinn et al. 2019). Einige Patienten benötigen Hilfe; es kann notwendig sein, dass das Gesundheitspersonal die Mundpflege durch Spülen mit normaler Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) (Elad et al. 2015) mit oder ohne Absaugung durchführt/unterstützt .

Zur Befeuchtung der Lippen können Gleitmittel, Lippenbalsam oder Lippencreme verwendet werden. Die Patienten sollten für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sorgen und häufig Wasser trinken, um den Mund feucht zu halten. Mehrere Faktoren könnten zu Trockenheit beitragen, wie z. B. Sauerstofftherapie und Medikamente zur unterstützenden Behandlung (z. B. Antidepressiva, Antihistaminika, Sedativa und Opioide). Um die Mundschleimhaut feucht zu halten, kann es hilfreich sein, regelmäßig schluckweise zu trinken oder sie mit Wasser zu besprühen. Es können Kochsalzsprays und Mundspülungen sowie Speichelersatzprodukte verwendet werden. Es gibt anekdotische Belege dafür, dass frische Ananasstücke ebenfalls helfen können, die Speichelbildung anzuregen. Sie sollten aber mit Vorsicht angewendet werden, da ihr Säuregehalt die Mundschleimhaut reizen und die Zähne angreifen könnte (Lalla et al. 2014).

10.1.5 Vorbeugung oraler Schäden

Die Auswahl der Präventionsmaßnahmen sollte sich an evidenzbasierten Interventionen und Expertenmeinungen orientieren, die auf den einzelnen Patienten und das potenzielle Risiko oraler Schäden abgestimmt sind, und können Folgendes umfassen (adaptiert Quinn et al. 2020):

- Patienten aufklären und auffordern, orale Veränderungen selbst zu melden.
- Mindestens zweimal tägliche Mundhygiene, einschließlich Gurgeln, um unerwünschte Ablagerungen zu entfernen.
- Reinigung der Zahnzwischenräume.
- Zahnpasta/Schaum/Gel/Schiene mit hochdosiertem Fluorid.
- 0,9 % Natriumchlorid/Salzwasserspülung.
- Frühzeitige Ernährungsunterstützung.
- Kryotherapie/Lutschen von Eiswürfeln während einer Melpha-Lan-Infusion.
- Mundspülungen erwägen (Caphosol®, Benzylamin®).

- Schleimhautschutzmittel/Barrierespülungen erwägen, die als vorbeugende Maßnahme/Schmerzmittel zugelassen sind (Mugard®, Episil®).
- Prophylaktische Antiinfektiva.
- Palifermin.
- Low-Level-Lasertherapie.

10.1.6 Prophylaktische Antiinfektiva

Eine gute Mundhygiene ist von grundlegender Bedeutung, antimykotische und antivirale Behandlungen werden dagegen verschrieben, um Infektionen bei Hämatologie- und Transplant-Patienten zu reduzieren. Die Patienten sollten ein Antimykotikum erhalten, das oral oder intravenös verabreicht wird. Eine antivirale Prophylaxe sollte ebenfalls erfolgen. Die Wahl des Medikaments hängt von den lokalen Richtlinien/Leitlinien ab.

10.1.7 Behandlung oraler Komplikationen

Alle Behandlungspläne sollten auf der Einstufung der oralen Schäden und den Patientenberichten basieren; diese können Folgendes umfassen.

10.1.7.1 Leichte/mittelschwere Mukositis

Sobald orale Schäden entstehen, sollten die Patienten bei der Fortsetzung der Mundpflege unterstützt werden, und die Häufigkeit der Mundspülungen kann erhöht werden. Ziel ist es, die Munderflächen sauber und feucht zu halten (Elad et al. 2014). Das Team sollte Mittel, die die Schleimhaut schützen, in Betracht ziehen, um weiteren Schäden vorzubeugen und Beschwerden in der Mundhöhle zu lindern (Quinn et al. 2019).

Das Team sollte auf Infektionen in der Mundhöhle prüfen, an verdächtigen Stellen Abstriche machen und die Stellen entsprechend behandeln. Eine Überprüfung der antimykotischen Behandlung, lokal oder systemisch, kann erforderlich sein (ESMO 2017; Watson et al. 2011).

Der ernährungsphysiologische Bedarf sollte ermittelt und Nahrungsmittel, die Beschwerden verursachen, vermieden werden. Schluckbeschwerden, Mangelernährung und Gewichtsverlust sollten überwacht werden und die Patienten sollten Unterstützung/Beratung erhalten. Anpassungen der Nahrungskonsistenz, Aufnahmemethoden und Anreicherung sollten beurteilt und

den Patienten Unterstützung und Aufklärung angeboten werden. Die Anwendung von Ergänzungsgetränken, PEG, RIG oder nasogastraler Ernährung sollte in Betracht gezogen werden (Quinn et al. 2019). Die Flüssigkeitsaufnahme des Patienten sollte beurteilt und die Art der Anwendung von Schmerzmitteln kontinuierlich überwacht werden.

Jeder Patient benötigt eine angemessene Schmerzmedikation, einschließlich topischer und systemischer Analgesie wie Paracetamol, Codein, Morphin-Spülungen, Benzylamin-Mundspülung, Trimecain und Lidocain. Die Patienten sollten über die Anwendung und mögliche Nebenwirkungen wie Taubheitsgefühl der Mundschleimhaut aufgeklärt werden.

10.1.7.2 Schwere Mukositis

Eine Erhöhung der Schmerzmedikation und Ernährungsunterstützung sollten in Betracht gezogen werden. Das Team, das mit dem Patienten arbeitet, wird vielleicht eine Intensivierung der Mundspülungen und Mundpflege in Betracht ziehen. Wenn eine orale Schädigung auftritt und fortschreitet, ist eine engmaschige Überwachung und Unterstützung des Patienten erforderlich.

Ein wichtiger Aspekt der Pflege ist eine Linderung der oralen Beschwerden des Patienten, damit er weiterhin Nahrung und Flüssigkeit zu sich nimmt und Schlaf und Ruhe findet.

Bei oralen Komplikationen kann die Anwendung topischer Analgetika intensiviert werden. Es gibt zwar bei vielen Produkten keine ausreichenden Nachweise dafür, dass sie die Schwere oraler Schäden reduzieren, aber sie können eine Linderung der Beschwerden bewirken. Die Einrichtungen des klinischen Teams können eine Reihe von Mundspülungen anbieten und je nach klinischer Situation die am besten geeignete auswählen. Die Patienten probieren dann aus, welche für sie am besten geeignet ist. Die Verwendung von Mundspülungen, topischen Gelen oder Filmen kann individuell in Betracht gezogen werden. Jedes Produkt mit ausreichender Sicherheit und positiven Erfahrungen kann verwendet werden: Caphosol[®], Mugar[®], Oralife[®], Gelclair[®] und Episil[®] sind nur einige der auf dem Markt erhältlichen Produkte. Es ist allgemein anerkannt, dass topische antibakterielle Substanzen nicht zu empfehlen sind.

Bei der systemischen Schmerzmedikation ist es sinnvoll, schrittweise zu steigern, mit dem Ziel, dass der Patient innerhalb von 24 Stunden schmerzfrei wird. Es kann hilfreich sein, die

Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten mit Schmerzbeurteilungsinstrumenten zu überwachen (Watson et al. 2011). Die Einrichtungen sollten bei Schmerzmedikation einem standardisierten Muster folgen und gegebenenfalls die Empfehlungen umsetzen. Bei schwerer Mukositis sollte die Anwendung von Opiaten auf dem optimalen Applikationsweg in Betracht gezogen werden. Der beste Applikationsweg hängt von den individuellen Faktoren und den Faktoren des Settings ab und kann oral, subkutan, intravenös oder transdermal mit Pflastern sein. Die Patienten benötigen möglicherweise eine Kombination von Medikamenten mit langsamer Freisetzung und mit rascher Wirkung. Eine patientenkontrollierte Analgesie sollte in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Überwachung sollte Schmerzlinderung und mögliche Nebenwirkungen umfassen, und auch Familienmitglieder können mithelfen, ein umfassenderes Bild davon zu erhalten, wie gut der Patient außerhalb der Klinik zurechtkommt (Quinn et al. 2021; Watson et al. 2011).

10.1.8 Behandlung spezifischer oraler Komplikationen

10.1.8.1 Bluten der Mundschleimhaut

Weiterhin gurgeln. Tranexamsäure wird in der Oralchirurgie weit verbreitet eingesetzt und Gurgeln/Spülen mit Tranexamsäure (500 mg) als Mundspülung kann in Betracht gezogen werden (Quinn et al. 2020; Watson et al. 2011).

10.1.8.2 Xerostomie (Mundtrockenheit)

Da diese durch Begleitmedikation bedingt oder verstärkt werden kann, ist eine Überprüfung der Medikation des Patienten erforderlich, wenn möglich sollten Anpassungen vorgenommen werden. Die Patienten sollten ermutigt werden, vermehrt schluckweise Flüssigkeit zu trinken. Künstlicher Speichel, zähflüssige Lösungen und Gele zum Schutz und zur Befeuchtung der Schleimhäute sollten in Betracht gezogen werden; die Patienten sollten über die richtige Anwendung aufgeklärt werden. Bei chronischer Strahlentherapie-bedingter Xerostomie kann Pilocarpin angewendet werden.

10.1.8.3 Aphthöse Läsionen

Es können aphthöse Läsionen auftreten, die durch einige der neueren gezielten Behandlungen entstehen. Diese können zunächst Aphthen

ähneln, sind aber an ihrem „Hof“ zu erkennen. Diese Läsionen sollten nicht wie Ulzerationen behandelt werden und können die topische Anwendung eines Dexamethason-Gels erfordern (Hannen et al. 2017).

10.1.8.4 Trismus (Kiefermuskelkrampf)

Dies ist eine Nebenwirkung, die während und nach einer hochdosierten Strahlentherapie beobachtet wurde. Den Patienten sollten hilfreiche Übungen angeboten werden, und das Team kann mechanische Hilfsmittel in Betracht ziehen, um das Problem zu lindern.

10.1.8.5 Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Orale Schäden können bei Patienten nach allogener Stammzellentransplantation ein Kennzeichen der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) sein. Das Vorliegen von lichenoiden hyperkeratotischen Plaques (diagnostisches Zeichen), Gingivitis, Mukositis, Erythem, Schmerzen, Xerostomie und Ulzerationen kann auf eine GvHD hinweisen. Shorrer et al. (2014) schlagen vor, Dexamethason- oder andere Steroidlösungen als Erstlinienbehandlung einzusetzen; die Zweitlinientherapie kann Steroidlösungen in Kombination mit anderen Immunsuppressiva enthalten.

10.1.9 Nachsorge

Bei oralen Schäden in der Hämatologie und bei HSZT dauert die Heilung mehrere Wochen/Monate und in einigen Fällen Jahre, und die Patienten benötigen während dieses Zeitraums weiterhin Unterstützung und Versorgung. Die Beratung und Unterstützung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft sollte während dieses Zeitraums fortgesetzt werden. Die Unterstützung bei der Behandlung von Nebenwirkungen, einschließlich Schmerzen, und der allmählichen Reduktion der Analgesie ist äußerst wichtig. Chronische Nebenwirkungen können Zahnfäule, Trismus, Fibrose, Lymphödem, chronische Xerostomie und chronischen Schmerz umfassen und erfordern eine sorgfältige Behandlung sowie eine enge Zusammenarbeit des hämatologischen und zahnärztlichen Teams (Quinn et al. 2021). Alle Patienten sollten individuell beurteilt und eine angemessene Versorgung und Behandlung erhalten. Die Nachsorge sollte geplant und überwacht werden, damit längerfristige und späte Komplikationen nicht unberücksichtigt bleiben.

10.1.10 Schlussfolgerung

Die hier vorgestellten Grundsätze sind als Unterstützung gedacht und dürfen in keiner Weise die klinische Entscheidungsfindung im Zusammenhang mit dem jeweiligen Patienten und der klinischen Situation ersetzen. Je nach Schwere der oralen Komplikationen und den Auswirkungen auf den Patienten muss das Team die Pflegeplanung überprüfen.

10.2 Sepsis und Grundsätze der Pflege

10.2.1 Einführung

Das erhöhte Infektionsrisiko bei Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) unterziehen, ist bekannt, und Infektionen sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität. HSZT-Patienten sind besonders gefährdet, insbesondere während der Neutropenie nach der Konditionierung. Bei HSZT-Patienten können die Symptome einer Sepsis aufgrund von Neutropenie oder anderen Komplikationen des Transplantationsverfahrens subtil und schwer zu erkennen sein. Präventive Maßnahmen sollten angewendet werden, aber Wachsamkeit und engmaschige Überwachung des Patienten, starke Zusammenarbeit im Team und sofortige Maßnahmen ermöglichen ein schnelles und angemessenes Management septischer Patienten.

10.2.2 Definition der Sepsis

Es gibt mehrere Definitionen und klinische Kriterien für Sepsis. Die nachstehenden Begriffe stehen alle für schwere Infektionen, bei denen Bakterien in Blutkulturen identifiziert werden können oder nicht.

- Sepsis
- Schwere Sepsis
- Septikämie
- Sepsis-Syndrom
- Septischer Schock

Gemäß der Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (Singer et al. 2016) ist Sepsis definiert als:

akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Ein septischer Schock ist definiert als eine Untergruppe von Sepsis, bei der besonders ausgeprägte Kreislauf-, Zell- und Stoffwechselanomalien die Mortalität erheblich erhöhen.

Fortschritte in der Pathophysiologie, dem Management und der Epidemiologie der Sepsis haben zu einem besseren Verständnis des Phänomens beigetragen.

10.2.3 Klinische Kriterien für Sepsis

Verdacht auf oder dokumentierte Infektion und akuter Anstieg um ≥ 2 SOFA-Punkte.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) verwendet acht Kriterien, um den Schweregrad der Organfunktionsstörung und des Organversagens zu beschreiben. Singer et al. (2016) waren jedoch der Ansicht, dass positive qSOFA (quick SOFA)-Kriterien Anlass genug wären, auch bei Patienten, die zuvor nicht als infiziert erkannt wurden, eine mögliche Infektion in Betracht zu ziehen.

qSOFA-Kriterien:

- Veränderter Bewusstseinszustand (GCS-Score < 15)
- Systolischer Blutdruck < 100 mmHg
- Atemfrequenz > 22 Atemzüge pro Minute

Ein septischer Schock ist definiert als eine trotz adäquater Volumentherapie persistierende Hypotonie mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen

Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum > 2 mmol/l betragen.

Die Folge der Entzündungsreaktion und der Entwicklung der Sepsis wird als Sepsis-Kaskade bezeichnet und ist in Abb. 10.1 dargestellt. Die Sepsis-Kaskade beginnt mit einer Entzündungsreaktion, die mikrovaskuläre Schäden, Gefäßdilataktion und Gewebehypoxie verursacht. Die mikrovaskuläre Schädigung führt zu einem Capillary Leak, das Ödeme, verminderte Harnausscheidung, Tachykardie mit einem anfänglich starken Puls, der dann schwächer wird, und eine erhöhte Atemfrequenz verursacht. Hypotonie ist ein weiteres Symptom, das sowohl durch mikrovaskuläre Schäden als auch durch Gefäßdilataktion verursacht wird. Die Gefäßdilataktion führt auch zu einem verminderten Blutfluss in den Nieren. Hypovolämie führt in der Folge zu einer schlechten Gewebepfusion und löst eine Gewebehypoxie mit anaerobem Stoffwechsel aus. Dabei werden Sauerstoff und Laktat für den Stoffwechsel freigesetzt, wodurch es zu einer metabolischen Azidose kommt (E-Learning-Paket Sepsis and Sepsis Six (<http://sonet.nottingham.ac.uk/>))

10.2.4 Risikofaktoren

In der frühen Phase der HSZT, d. h. den ersten 100 Tagen, sind die Hauptrisikofaktoren für Infektionen (Rovira et al. 2012):

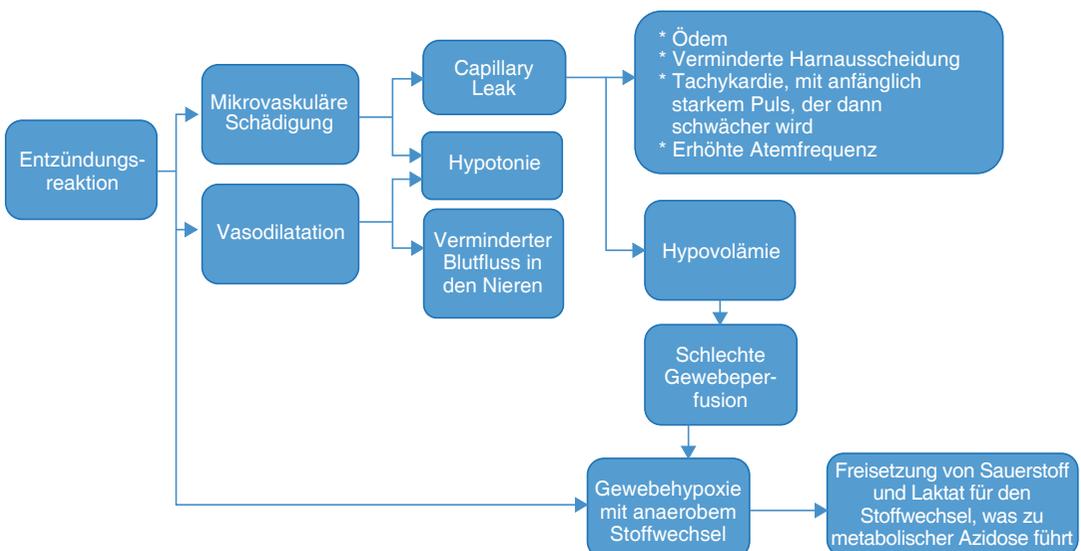


Abb. 10.1 E-Learning-Paket Sepsis and Sepsis Six 2017 (<http://www.sonet.nottingham.ac.uk/>)

- Neutropenie
- Zusammenbruch der Schleimhautbarriere
- Herabgesetzte T- und B-Zell-Funktion
- Vorliegen einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung (aGvHD)

10.2.4.1 Neutropenie

Nach einer allogenen Transplantation ist oft mit längerer Neutropenie zu rechnen als nach einer autologen Transplantation. Die Stammzellquelle beeinflusst auch die Dauer der Neutropenie, wobei für peripheres Blut (PBSC) eine Neutropenie von etwa 2 Wochen, für Knochenmark (KM) von 3 Wochen und für Nabelschnurblut (CB) von 4 Wochen zu erwarten ist.

Die Behandlung mit myeloablativer Konditionierung (MAC) führt zu einer längeren Neutropenie als die intensitätsreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning, RIC).

10.2.4.2 Zusammenbruch der Schleimhautbarriere

Jeder Zusammenbruch der Haut- oder Schleimhautbarriere erhöht das Infektionsrisiko, und Mukositis tritt bei fast allen Transplantationspatienten auf. Ein Zusammenbruch der Hautbarriere kann z. B. durch Medikamente und aGvHD verursacht werden. Verweilkatheter wie periphere Kanülen, Zentralkatheter, Harnkatheter und Pyelostomiekatheter sind eine potenzielle Eintrittspforte für Mikroorganismen in den Blutkreislauf.

10.2.4.3 Geschwächtes Immunsystem und supprimierte T- und B-Zellfunktion

Auf eine allogene Transplantation folgt eine langanhaltende Immunschwäche. Die Konditionierungstherapie kann T-Zell-depletierende Wirkstoffe umfassen, und selbst nicht-myeloablative Regime verursachen eine Lymphdepletion mit längeren Phasen der Immuninkompetenz. Art und Grad der Histokompatibilität (HLA [Humanes Leukozyten-Antigen]-Kompatibilität) des Spenders sind weitere Faktoren, die die Zeit bis zur Immunrestitution beeinflussen. Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe ist bei allogener HSZT erforderlich und verzögert die Immunrestitution (Toubert 2012). Gleichermaßen können autologe Empfänger durch ihre Erkrankung oder die Behandlung, die sie vor ihrer Transplantation erhalten haben, immungeschwächt sein.

10.2.4.4 Vorliegen einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung (aGvHD)

Die Notwendigkeit einer immunsuppressiven GvHD-Prophylaxe oder -Behandlung erhöht das Infektionsrisiko. Ein Zusammenbruch der Schleimhaut- oder Hautbarriere aufgrund einer GvH-Reaktion kann das Risiko weiter erhöhen.

10.2.4.5 Schlechter Allgemeinzustand

Wenn sich der Patient bei der HSZT nicht in Remission befindet, körperlich gebrechlich oder unterernährt ist, besteht ein höheres Risiko für Infektionen und Sepsis. Komorbiditäten wie Diabetes und Nierenversagen sind weitere Risikofaktoren.

10.2.5 Strategien zur Infektions- und Sepsisprävention

Pflegefachpersonen spielen eine entscheidende Rolle bei der Prävention und Kontrolle von Infektionen. Bei allen Patientenkontakten sind die folgenden grundsätzlichen Maßnahmen zur Infektionsprävention und -bekämpfung zu treffen:

- Händehygiene
- Atem- und Hustenhygiene
- PSA
- Sicherer Umgang mit Pflegehilfsmitteln
- Sichere Aufbereitung der Patientenumgebung
- Umgang mit Wäsche
- Beseitigung von verschüttetem Blut und verschütteten Körperflüssigkeiten
- Abfallmanagement
- Umgang mit Exposition

Nationale Leitlinien werden von einzelnen Ländern erstellt, die Grundsätze bleiben unverändert. Die Händehygiene ist möglicherweise die wichtigste Maßnahme zur Vorbeugung von Infektionen, die durch exogene Organismen (Pathogene, die aus der Umgebung in den Körper des Patienten eindringen) erworben werden. Händehygiene bedeutet, die Hände so zu reinigen, dass potenzielle Krankheitserreger auf den Händen reduziert werden. Um erfolgreich zu sein, muss die Händehygiene zur richtigen Zeit mit dem richtigen Produkt und unter Verwendung der richtigen Technik durchgeführt werden, was die Durchführung erleichtert.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt „Momente“, in denen Händehygiene angebracht ist:

- Vor dem Berühren einer Person
- Vor einem sauberen oder aseptischen Verfahren (falls zutreffend)
- Nach dem Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeiten
- Nach dem Berühren einer Person oder bei erheblichem Kontakt mit ihrer Umgebung

Es gibt andere Situationen, in denen Händehygiene durchgeführt werden sollte, einschließlich:

- Nach dem Entfernen der PSA
- Nach dem Toilettengang
- Zwischen verschiedenen Pflegetätigkeiten bei derselben Person (z. B. Füttern, Hilfe beim Waschen)
- Nach der Reinigung oder dem Umgang mit Abfällen
- Vor und nach dem Umgang mit Lebensmitteln

(Quelle abgerufen am 09.10.2022 <https://www.gov.uk/government/publications/infection-prevention-and-control-in-adult-social-care-settings/infection-prevention-and-control-resource-for-suult-social-care>.)

Das Klinikpersonal sollte saubere und kurzärmelige Dienstkleidung tragen. Während der neutropenischen Phase wird eine schützende Isolierung empfohlen, und der Patient sollte nicht mit Personal oder Besuchern mit Infektionssymptomen in Kontakt kommen.

Zur Vorbeugung von endogenen Infektionen (Patient ist der eigenen mikrobiellen Flora ausgesetzt) sind Mundhygiene und Hautpflege zur Aufrechterhaltung der Schleimhaut- und Hautbarriere sowie die Anwendung von prophylaktischen Antibiotika die wichtigsten Maßnahmen. Die korrekte Handhabung von Verweilkathetern ist eine wichtige Verantwortung der Pflegefachpersonen in der Infektionskontrolle.

Andere Bereiche, in denen Infektionen verhindert werden können, sind Luft- und Wasserqualität, Lebensmittelhygiene und Reinigung des Umfelds, einschließlich medizinischer Geräte. Eine ausführlichere Anleitung zur Infektionskontrolle finden Sie in Kap. 7.

Ein routinemäßiges Überwachungsscreening auf Infektionen durch Bakterien- und/oder Pilzkulturen, d. h. Blut, Urin, Stuhl, Abstriche aus dem Nasopharynx und dem Zentralvenenkatheter

sowie Bluttest auf Galaktomannan im Serum, kann eine frühere Identifizierung und Durchführung der Therapie ermöglichen, obwohl der Nutzen solcher Routinen diskutiert werden kann (Nesher et al. 2014; Mikulska 2019). Regelmäßige Kontrollen der Blutwerte wie z. B. großes Blutbild, Elektrolyte, Harnstoff und/oder Kreatinin und C-reaktives Protein (CRP) können bei der Erkennung von Veränderungen helfen, die auf eine Infektion hindeuten könnten.

Prophylaktische Antibiotika, z. B. Fluorchinolone, sowie antimykotische und antivirale Medikamente werden bei den meisten HSZT-Patienten zumindest während der neutropenischen Phase eingesetzt (Martino 2019).

10.2.6 Diagnose und Management

Frühzeitige Erkennung und Behandlung sind bei Sepsis für ein erfolgreiches Ergebnis unerlässlich. Temperatur, Puls, Blutdruck, Atmung und Sättigung (Vitalzeichen) sollten häufig überwacht werden. Anzeichen einer Infektion sind nicht immer offensichtlich, aber wenn der Patient eine Temperatur von $\geq 38,0$ °C hat, sollten Kulturen angelegt, i.v. Antibiotika und i.v. Flüssigkeiten begonnen oder erhöht und eine Sauerstofftherapie begonnen werden. Ziel ist es immer, die *antibiotische Behandlung innerhalb von 1 h nach Feststellung des Fiebers zu beginnen* („Pro Sepsis“, Schwedische Programmgruppe Sepsis 2015). Dies wird manchmal als „goldene Stunde“ (oder „Door-to-Needle-Time“, „Tür-zu-Nadel-Zeit“, bei Patienten, die von außerhalb des Krankenhauses aufgenommen werden) bezeichnet und ist der kritischste Zeitraum für das Überleben des Patienten bei Sepsis.

Die Erkennung einer Sepsis kann bei HSZT-Patienten während der unmittelbaren Zeit nach der Transplantation, in der oft eine Vielzahl von Symptomen vorhanden ist, aber auch nach der Entlassung im ambulanten Umfeld eine Herausforderung darstellen, da einige Symptome eher unspezifisch sind. Abgesehen von Fieber, Schüttelfrost, sich unwohl oder anders fühlen (ohne offensichtliche Erklärung), können Verhaltensänderungen oder geistige Veränderungen, Ohnmachtsgefühl oder Veränderungen des Hauttöns auf eine Sepsis hinweisen. Auch bei normaler Sättigung kann eine erhöhte Atemfrequenz beobachtet werden. Ein erhöhter Puls und verringerter Blutdruck können festgestellt werden. Manche Patienten entwickeln möglicherweise kein Fie-

ber, aber auch eine Hypothermie, d. h. $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, kann ein Anzeichen einer Sepsis sein. Wenn ein ambulanter Patient mit Symptomen, die mit einer Sepsis in Zusammenhang stehen könnten, eine normale Körpertemperatur meldet, sollte sie erneut in der Klinik mit einem zuverlässigen Thermometer und der richtigen Methode überprüft werden. Durchfall und Erbrechen werden häufig bei Sepsis beobachtet, können aber leicht mit Gastroenteritis, Mukositis oder akuter Graft-versus-Host-Erkrankung (aGvHD) verwechselt werden. Diffuse oder lokale Schmerzen, z. B. im Bauch, sind häufig. Stürze sind häufig eine Folge der Sepsis, insbesondere bei älteren Patienten. Alle diese Indizes müssen umgehend und gründlich bewertet werden.

Das Konzept der *Sepsis Six* wurde als Leitfaden zur Priorisierung von Interventionen entwickelt und bietet ein Maßnahmenbündel für Patienten mit Verdacht auf Sepsis (Daniels et al. 2011).

1. Sauerstofftherapie
2. Blutkulturen
3. i.v. Antibiotika
4. Volumentherapie
5. Serumlaktat
6. Beurteilung der Urinausscheidung (kann eine Katheterisierung erfordern)

Bei Verdacht auf eine Sepsis sollten alle Kulturen nach Möglichkeit vor Beginn der antimikrobiellen Therapie angelegt werden (Rhodes et al. 2017). Die Kulturen sollten aus Zentralvenenkathetern, Wunden, Nasopharynx, Urin und Stuhl entnommen werden. Es ist auch sinnvoll, die Venenverweilkanülen als mögliche Infektionsquelle in Betracht zu ziehen. Trotz der gängigen Praxis, Blutkulturen bei einem Fieberschub zu nehmen, um die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer Bakteriämie zu erhöhen, gibt es bisher keine Daten, die dieses Prinzip unterstützen (Kee et al. 2016). Je nach Symptomen und vermutetem mikrobiellem Erreger können die Tests eine Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) zur Virologie (z. B. auf Zytomegalievirus (CMV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV)) und ein Screening auf Pilze (z. B. oraler Abstrich) umfassen. Zu den Verfahren zur Diagnose von Zentralvenenkatheter-assoziierten Infektionen der Blutbahn (central line-associated bloodstream infections, CLABSI) siehe Kap. 4. Laboruntersuchungen sollten durchgeführt werden, um den Elektrolytstatus, die Organfunktion,

das Blutbild und Anzeichen einer Infektion zu überwachen.

Ein Infektionsherd kann nicht immer identifiziert werden. Wenn eine Infektionsquelle bestätigt oder stark vermutet wird, sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Wundversorgung oder Entfernung einer Venenverweilkanüle mit Anzeichen einer Thrombophlebitis (Schorr et al. 2014).

Zu Beginn der antimikrobiellen Behandlung wird in der Regel ein Breitspektrumantibiotikum verwendet. Abhängig von den Ergebnissen der durchgeführten Kulturen muss das ausgewählte Medikament möglicherweise später geändert werden.

Fieber und Infektionen beeinträchtigen das Blutbild und verursachen häufig einen Thrombozytenverbrauch; daher können vermehrt Transfusionen erforderlich sein.

10.2.7 Pflegerische Überlegungen und Versorgung

Eine frühzeitige Erkennung und Intervention wird durch eine häufige Überwachung der Vitalzeichen und des Allgemeinzustands des Patienten und durch die Beachtung subtiler Veränderungen, die umgehend gemeldet werden sollten, erreicht.

Wie oben beschrieben, ist bei den ersten Anzeichen einer Sepsis sofortiges Handeln erforderlich. Wenn die Behandlung eingeleitet wurde, muss der Patient kontinuierlich überwacht werden, um die Wirkung der Behandlung oder eine Verschlechterung des Zustands festzustellen. Dazu gehören Vitalzeichen, Flüssigkeitsbilanz einschließlich Gewicht und Beurteilung der identifizierten und/oder potenziellen Infektionsstellen (Mund, Haut, Verweil- oder Tunnelkatheter, Urin, Stuhl usw.), Bewusstseinszustand, Blutungszeichen, Schmerz und allgemeines Erscheinungsbild und Wohlbefinden. Die Implementierung von Frühwarn-Scoring-Instrumenten bietet einen standardisierten Ansatz zur Eskalation von Patienten bei medizinischem Unwohlsein, einschließlich derjenigen mit Sepsis (Royal College of Physicians 2019).

Antibiotika sollten unter strikter Einhaltung des vorgeschriebenen Zeitplans verabreicht werden. Fiebersenkende Mittel sollten vermieden werden, da sie Fieber maskieren können. Sie können aber unter bestimmten Umständen zur

Linderung von Beschwerden und Schmerzen des Patienten eingesetzt werden.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen bestimmen die Notwendigkeit einer Elektrolytsubstitution und einer Blutprodukttransfusion, die prophylaktisch oder bei Bluten angeordnet werden können. Die Kulturen müssen möglicherweise wiederholt werden, um die Infektion und/oder das Ansprechen auf die Behandlung zu bestätigen. Sauerstoff sollte nach Bedarf verabreicht werden, um eine ausreichende Sättigung sicherzustellen (d. h. $\geq 94\%$ oder $88\text{--}92\%$ bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)) (Royal College of Physicians 2019). Wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert und eine Organunterstützung, wie z. B. assistierte Ventilation oder Hämodialyse, erforderlich ist, muss der Patient möglicherweise auf die Verlegung auf die Intensivstation (IS) vorbereitet werden.

Eine zusätzliche psychologische Unterstützung ist sowohl für den Patienten als auch für die Familie wichtig. Die Aufklärung des Patienten und der Bezugsperson über den Zustand und die ergriffenen oder geplanten Maßnahmen beugt unnötiger Beunruhigung vor und ermöglicht es ihnen, das Personal auf Symptome oder Veränderungen aufmerksam zu machen. Informationen und Aufklärung können auch die mentale Vorbereitung erleichtern, wenn sich der Zustand verschlechtert und eine höhere Versorgungsstufe, die Intensivstation, erforderlich ist.

Patienten mit Sepsis benötigen wahrscheinlich zusätzliche pflegerische Betreuung, wie z. B. Unterstützung bei der Mund- und Körperhygiene. Es muss sichergestellt werden, dass der Informations-, Aufklärungs- und Unterstützungsbedarf des Patienten und der Bezugsperson gedeckt wird. Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus müssen wir sicherstellen, dass der Patient und seine Betreuer wissen, wann, warum und wie sie die Klinik oder das Krankenhaus kontaktieren sollten, dass sie zu Hause ein Fieberthermometer haben, dass sie wissen, wann sie ihre Temperatur messen sollen, und dass sie wissen, ab welchem Wert Fieber vorliegt.

10.3 Hämorrhagische Zystitis

10.3.1 Einführung

Eine hämorrhagische Zystitis (HC) wird manchmal bei HSZT-Patienten beobachtet und kann

Tabelle 10.4 Hämaturie wird wie folgt klassifiziert

Grad	Hämaturiebefund
I	Mikroskopisch
II	Makroskopisch
III	Makroskopisch mit Gerinnseln
IV	Erfordert Instrumente zur Gerinnselabsaugung
	Führt zu Harnverhalt
	Erfordert eine operative Intervention
	Kann auch erhöhte Kreatininwerte und Nierenfunktionsstörungen umfassen

Droller et al. (1982)

allein oder durch nachfolgende Komplikationen zu einer signifikanten Morbidität und sogar zum Tod führen.

10.3.2 Definition

Laut NCI Dictionary of Cancer Terms wird sie definiert als:

Eine Entzündung der Blasenschleimhaut mit Blutbeimengungen im Urin. Das Blut im Urin ist sichtbar. Zu den Symptomen gehören Schmerzen und ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen, häufiger Harndrang und die Unfähigkeit, den Urinfluss zu kontrollieren. Eine hämorrhagische Zystitis kann durch Krebsmedikamente, Strahlentherapie, Infektion oder durch Kontakt mit Chemikalien wie Farbstoffen oder Insektiziden verursacht werden. (NCI Dictionary of Cancer Terms 2022)

Hämaturie kann symptomatisch oder asymptomatisch sein. Es kann sich um eine Mikrohämaturie (nicht für das Auge sichtbar, aber auf einem Teststreifen und im Mikroskop nachweisbar) oder Makrohämaturie (roter Urin, sichtbares Blut oder Blutgerinnsel) handeln (Tabelle 10.4). Normalerweise werden täglich etwa eine Million Erythrozyten mit dem Urin ausgeschieden. Dies entspricht ein bis drei Erythrozyten pro Haupt Gesichtsfeld (400fache Vergrößerung) im Mikroskop. Hämaturie ist definiert als abnorme Blutbeimengung im Urin, d. h. mehr als drei Erythrozyten pro Haupt Gesichtsfeld im Mikroskop. Zur Bestätigung einer Mikrohämaturie sind zwei positive Proben an aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich. Bereits ab 1 ml Blut pro Liter Urin ist die Hämaturie als roter Urin erkennbar (Makrohämaturie). Das sichtbare Blut entspricht jedoch nicht unbedingt dem Grad des Blutverlusts über den Urin. Roter Urin kann auch andere Ursachen haben, auf die hier nicht eingegangen wird. Nach der Klassifikation von Droller (1982) wurde in jüngerer Zeit eine Vielzahl von visuellen Skalen entwickelt und validiert, um die

Kommunikation in Bezug auf die Hämaturie zu verbessern.

Der Ausdruck Zystitis steht dabei für die Blasenentzündung. Die Entzündung kann durch eine Infektion oder als Reaktion auf bestimmte Medikamente oder eine Strahlentherapie verursacht werden.

Die folgenden Symptome können bei allen Arten von Zystitis auftreten:

- Dringende und häufige Urinausscheidung.
- Brennen oder Stechen beim Wasserlassen oder direkt danach.
- Schmerzen, Dysurie (schmerzhafte Harnausscheidung), Schmerzen im Unterbauch oder oberhalb der Symphyse.
- Nykturie, wenn der Schlaf zweimal oder öfter in der Nacht durch Harndrang gestört wird.
- Harninkontinenz.
- Allgemeines Krankheitsgefühl.

10.3.3 Inzidenz

Die berichteten Inzidenzen von HC nach HSZT liegen zwischen 5 % und 70 %, abhängig von Risikofaktoren und der Anwendung von Präventivmaßnahmen, aber die meisten Materialien beschreiben eine Inzidenz zwischen 5 % und 30 %.

10.3.4 Pathogenese

Die Pathogenese der HC ist nicht vollständig bekannt, ist aber wahrscheinlich multifaktoriell. Sie tritt entweder früh, innerhalb der ersten 2 Wochen nach Beginn der Konditionierungstherapie, oder spät, mehr als 2 Wochen nach der HSZT, auf. Konditionierung mit Chemotherapie, Bestrahlung, Zytopenie, Virusinfektionen aufgrund von Immunsuppression und Alloimmunreaktionen (Immunsierung durch Entwicklung von Antikörpern als Reaktion auf ein Antigen, d. h. ein Protein von einem Spender, z. B. durch HSZT oder Transfusion) kann in der Zeit nach der Transplantation zur HC beitragen. Eine höhere Inzidenz von spät einsetzender HC bei HSZT mit nicht verwandten Spendern, bei älteren Patienten und Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und Thrombozytopenie lässt den Schluss zu, dass die Pathogenese multifaktoriell ist (de Padua Silva 2010).

10.3.4.1 Arzneimittelbezogene HC

Eine früh einsetzende HC ist in der Regel eine direkte und unmittelbare Wirkung der Konditionierungstherapie. Sie tritt typischerweise während oder innerhalb von 48 Stunden nach dem Ende des Konditionierungsregimes auf infolge einer direkten toxischen Wirkung von Arzneimittelmetaboliten und Strahlentherapie auf die Blasenschleimhaut (Cesaro 2019). Cyclophosphamid oder Ifosfamid ist die häufigste arzneimittelbezogene Hauptursache von HC. Wenn Cyclophosphamid oder Ifosfamid im Körper metabolisiert wird, entsteht ein Metabolit namens Acrolein. Acrolein wirkt unmittelbar toxisch auf die innere Auskleidung der ableitenden Harnwege, das Urothel. Der Grad der Schädigung ist dosisabhängig, und die Toxizität kann bei vorheriger oder begleitender Strahlentherapie zunehmen sowie dann, wenn Busulfan zusammen mit Cyclophosphamid in das Konditionierungsregime aufgenommen wird. Die Dauer der Acrolein-Exposition der Blase trägt ebenfalls zum Grad der Schädigung bei. Bei Cyclophosphamid wird die maximale Konzentration aktiver Metaboliten nach 2–4 Stunden oraler oder intravenöser Gabe erreicht. Der größte Teil des Cyclophosphamids, 35–80 % der Dosis, wird als Metaboliten im Urin ausgeschieden und bis zu 20 % werden als intaktes Medikament ausgeschieden (Hassan und Ljungman 2003). Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion, insbesondere in schweren Fällen, kann eine verminderte renale Ausscheidung zu erhöhten Plasmaspiegeln von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten führen, was zu einer erhöhten Toxizität führt (Cesaro 2019).

10.3.4.2 Nicht arzneimittelbezogene HC

Wenn HC mehr als 2 Wochen nach der HSZT auftritt, kann eine häufige Ursache beim immungeschwächten Wirt eine Virusinfektion sein (Cesaro 2019). Viruspartikel werden häufig im Urin von HSZT-Empfängern nachgewiesen. Von diesen ist die Reaktivierung des Polyoma-BK-Virus (BKV) der häufigste und konsistenteste Risikofaktor für HC nach HSZT, da das Virus im Urin von Patienten mit HC fast immer vorhanden ist (Leung et al. 2005). Die geschädigten Urothelzellen bieten ein Milieu für die Virusreplikation. Die Immunsuppression führt zu einer viralen Reaktivierung und verursacht eine Virurie. Die genaue pathogenetische Verbindung zwischen BKV und HC bleibt jedoch rätselhaft. Andere

virale Wirkstoffe wie Adenovirus, Zytomegalievirus (CMV) und andere, dem BKV ähnliche Polyomaviren, können ebenfalls HC verursachen, wenngleich seltener.

Die Alloimmunität nach dem Engraftment durch Angriff von lymphatischen Spenderzellen auf infizierte Urothelzellen wurde nicht als HC-verursachend bestätigt, kann aber ein zusätzlicher potenzieller Faktor für die Entwicklung dieser Komplikation sein.

10.3.5 Diagnose

Die Diagnose einer HC wird durch das Vorliegen einer Hämaturie und die Symptome einer Zystitis bestätigt. Im HSZT-Setting wurden mehrere prädisponierende Faktoren berichtet (Lunde et al. 2015):

- Transplantationstyp
- Alter bei Transplantation
- Vorliegen einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)
- Spenderquelle
- Bestandteile und Intensität des Konditionierungsregimes

Zur Bestätigung einer Mikrohämaturie werden zwei positive Urinproben an aufeinanderfolgenden Tagen benötigt. Eine Harnwegsinfektion (HWI) sollte durch Urinkulturen auf Bakterien und durch PCR-Tests auf Viren bestätigt werden. Dennoch wird eine Diagnose gelegentlich durch Ausschluss anderer Ursachen gestellt.

10.3.6 Prognose

In den meisten Fällen einer Chemotherapie-induzierten HC mit Beginn vor dem Engraftment und bei Polyomavirurie ist die Erkrankung selbstlimitierend und die Prognose gut. Wenn die Virurie durch das Adenovirus verursacht wird, ist die Prognose schlechter, und es besteht die Gefahr einer systemischen Adenovirus-Infektion. In diesen Fällen wird eine frühzeitige pharmakologische Intervention mit antiviralen Medikamenten, z. B. Cidofovir, empfohlen.

10.3.7 Prävention der Chemotherapie (Cyclophosphamid/Ifosfamid)-induzierten HC

Hyperhydratation mit forcierter Diurese, d. h. 3 l/m²/24 h, mit dem Ziel einer Diurese von > 250 ml/h, während und bis zum Tag nach Gabe eines Alkylans ist die wichtigste präventive Maßnahme. Wenn die Diurese nicht ausreicht, sollten Diuretika verabreicht werden. Durch die forcierte Diurese wird nicht nur der Urin verdünnt, sondern auch die Dauer der Acroleinexposition der Blase und deren toxische Wirkung verkürzt. Während der Tage der Hyperhydratation muss der Patient in regelmäßigen Abständen engmaschig auf Flüssigkeitsbilanz, einschließlich Gewicht, überwacht werden. Vor Behandlungsbeginn sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben werden, und die Vitalzeichen (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz) sollten den ganzen Tag über geprüft werden, um die Kreislaufstabilität sicherzustellen. Elektrolyte und die Nierenfunktion sollten durch Blutproben überwacht und bei Bedarf eine Elektrolytsubstitution durchgeführt werden. Nicht selten ist auch eine Kaliumsubstitution erforderlich. Der Patient sollte auch auf Schmerzen oder Beschwerden im Bereich der ableitenden Harnwege oder im Unterbauch untersucht werden. Alle oben genannten Beurteilungen sollten mindestens alle 6 Stunden durchgeführt werden. Die Aufklärung des Patienten über die Behandlung und die Behandlungsziele sowie die Bedeutung der Meldung von Symptomen von HC wird dazu beitragen sicherzustellen, dass geeignete Maßnahmen und frühzeitige Interventionen unverzüglich durchgeführt werden können.

Bei Patienten, die Cyclophosphamid- oder Ifosfamidhaltige Regime erhalten, kann das Medikament Mesna (Natrium-2-Mercaptoethansulfonat) als pharmakologische Prophylaxe eingesetzt werden, obwohl der Zusatznutzen im HSZT-Setting im Vergleich zu Hyperhydratation und forcierter Diurese nicht wissenschaftlich belegt ist. Mesna bindet an den toxischen Metaboliten Acrolein und bildet eine nicht toxische Verbindung. Zusätzlich reduziert Mesna auch die Bildung von Akrolein im Urin. Das Medikament selbst hat eine geringe Toxizität (Mesna Fachinformation 2017 [in Schwedisch]).

Bei der HSZT-Konditionierung mit Cyclophosphamid beträgt die empfohlene Mesna-Dosis gemäß Fachinformation 20 % der Cyclophosphamid-Dosis, und die erste Mesna-Dosis sollte unmittelbar vor der Cyclophosphamid-Dosis verabreicht werden. Die nachfolgenden Dosen werden dann 3, 6, 9 und 12 Stunden nach der Verabreichung von Cyclophosphamid gegeben (insgesamt 120 % der Cyclophosphamid-Dosis). Um die Wirksamkeit der Behandlung zu gewährleisten, ist es wichtig, den Zeitplan für die Verabreichung der Mesna-Dosen einzuhalten. Die Dauer der Mesna-Behandlung sollte den Cyclophosphamid-Behandlungszeitraum plus die Zeit, die für das Erreichen nicht-toxischer Metaboliten-Werte vorhergesagt wird, betragen. Dies tritt in der Regel zwischen 8 und 12 Stunden nach abgeschlossener Cyclophosphamid-Verabreichung ein. Dieses Behandlungsschema für Mesna kann jedoch je nach Konditionierungsregime und Dosen sowie individuellen Faktoren des Patienten variieren.

Die Anwendung von Chinolonen (z. B. Ciprofloxacin) für BK-Virus-induzierte HC wird weiterhin diskutiert (Dropulic und Jones 2008; Umbro et al. 2013). Es gibt jedoch derzeit keinen Konsens bezüglich dieses Ansatzes als Behandlung oder Prophylaxe und aufgrund einer allgemeinen Zunahme multiresistenter Mikroorganismen muss hier sorgfältig abgewogen werden.

10.3.8 Behandlung

Die erste Intervention besteht in Hyperhydratation mit forcierter Diurese zur Verhinderung der Gerinnselbildung. HC ist in der Regel schmerzhaft, und es sollte eine Analgesie verabreicht werden. Wenn der Patient thrombozytopenisch ist, sollte ein höherer Schwellenwert für Thrombozytentransfusion und intensive Thrombozytenunterstützung herangezogen werden, insbesondere bei Hämaturie Grad III–IV. Katheterisierung und Blasenspülung mit 0,9%iger Natriumchlorid (normale Kochsalzlösung) können erforderlich sein, um eine Verstopfung durch Blutgerinnsel zu verhindern. Bei der Katheterisierung muss das Risiko einer zusätzlichen Schädigung des Urothels möglichst gering gehalten werden. Wenn eine Obstruktion auftritt, kann eine Zystoskopie durchgeführt werden. Die selektive Embolisation der Blasenarterien und die Katheterisierung beider Harnleiter zur Stilllegung der Blase sind Maßnahmen, die in schweren Fällen ergriffen werden können. Die

Zystektomie bleibt der letzte Ausweg, wenn alle anderen Behandlungsversuche versagen.

Systemische antivirale Medikamente, z. B. Cidofovir und Ribavirin, können eingesetzt werden, wenn die HC sicher oder wahrscheinlich auf das Adeno- oder BK-Virus zurückzuführen ist. Insbesondere bei rezidivierender viraler Zystitis könnte eine verminderte Immunsuppression in Betracht gezogen werden. Beachten Sie, dass Antikoagulanzen wie Tranexamsäure und Aminocaprinsäure bei HC aufgrund des Risikos der Gerinnselbildung und Retention nicht angewendet werden dürfen.

Einige Studien haben die Wirksamkeit von hyperbarem Sauerstoff (HBO) (Savva-Bordalo et al. 2012; Hosokawa et al. 2021) bei HC nach HSZT gezeigt, wobei der Patient 100 % Sauerstoff in einer hyperbaren Kammer erhält. Dies wurde jedoch nicht außerhalb von monozentrischen Studien mit einer kleinen Anzahl von Patienten nachgewiesen. Darüber hinaus ist diese Intervention aufgrund des begrenzten Zugangs zu hyperbaren Kammern, und auch weil der Patient wahrscheinlich nicht in der Lage ist, den notwendigen Wechsel in eine andere Behandlungseinheit zu bewältigen, eher schwer möglich.

10.3.9 Pflegerische Aspekte

Während der Behandlung mit Hyperhydratation sind eine engmaschige Überwachung und Beurteilung ebenso notwendig wie im prophylaktischen Setting (siehe oben). Beurteilen Sie die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion vor und nach der Katheterisierung. Bei erheblichem Blutverlust können auch Bluttransfusionen erforderlich sein. Die standardmäßige Überwachung auf Anzeichen einer Infektion, Verletzung, von Schmerzen, Gerinnselbildung und andere mögliche Komplikationen durch den Harnkatheter ist wichtig. Eine Blasenspülung kann weniger unangenehm sein, wenn die Spülflüssigkeit auf Raumtemperatur gehalten wird. Komplikationen bei der Spülung können durch eine genaue Überwachung und Aufzeichnung der Flüssigkeitsbilanz verhindert oder minimiert werden. Es ist auch wichtig, das Wohlbefinden des Patienten durch angemessene Schmerzbehandlung und allgemeine pflegerische Maßnahmen, wie bequeme Lagerung und Unterstützung bei der Körperhygiene, zu erhalten. Der Bedarf an Informationen und psychologischer Unterstützung sollte sowohl beim Patienten als auch bei der Familie beachtet werden.

Da insbesondere virale HC nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auftreten können, ist eine sorgfältige Beurteilung aller Symptome im Zusammenhang mit den Harnwegen, die auf eine bakterielle oder virale Infektion im Urin hinweisen können, in der ambulanten Versorgung ebenso wichtig.

10.4 Sinusoidales Obstruktionssyndrom/Lebervenenverschlusskrankheit

10.4.1 Einführung

Das Sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS) ist auch als Lebervenenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease, VOD) bekannt und wird im Folgenden als SOS/VOD bezeichnet. Von den frühen Komplikationen, bei denen man von einem vaskulären endothelialen Ursprung ausgeht, ist dies die am häufigsten beschriebene. Es gibt Diagnose- und Schweregradkriterien (McDonald et al. 1984, 1993; Jones et al. 1987; deLeve et al. 2009; Mohty et al. 2016), wobei die EBMT-Kriterien die zuletzt vorgeschlagenen Kriterien für die Entwicklung einer spät einsetzenden Erkrankung sind (Mohty et al. 2016). Eine sorgfältige Überwachung von HSZT-Patienten ermöglicht eine frühe Erkennung von SOS/VOD. Die Behandlung kann dann ohne Verzögerung eingeleitet werden, was letztendlich die Patientenergebnisse verbessert. Von der Beurteilung vor der Transplantation bis hin zum medizinischen Management und der allgemeinen Versorgung des Patienten spielt das Pflegefachpersonal eine wesentliche Rolle als Teil eines multidisziplinären Teams (Wallhult et al. 2017).

Es gibt spezifische Unterschiede zwischen der klinischen Präsentation von SOS/VOD bei Erwachsenen und bei Kindern, die in den älteren Diagnose- und Schweregradkriterien nicht berücksichtigt wurden. Aus diesem Grund hat die EBMT auch eine Klassifikation für Diagnose und Schweregradkriterien für SOS/VOD bei pädiatrischen Patienten entwickelt (Corbacioglu et al. 2018). Die nachstehenden Informationen beziehen sich auf Erwachsene. Für die pädiatrische Population siehe Originalartikel (Corbacioglu et al. 2018) und für weitere Informationen zur VOD besuchen Sie bitte das e-Learning-Programm (2021) (<https://www.ebmt.org/hepatic-veno-occlusive-disease-vod>).

10.4.2 Definition und Pathogenese

Wenn Medikamente, die in Konditionierungsregimes für hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) verwendet werden, in der Leber metabolisiert werden, führt dies dazu, dass die Leberzellen toxische Metaboliten produzieren. Die Metaboliten lösen die Aktivierung, Schädigung und Entzündung der Endothelzellen aus, die die Sinusoide auskleiden (Sinusoide sind kleine kapillarähnliche Blutgefäße in der Leber). Dieser Auslösemechanismus kann beginnen, sobald die Konditionierungstherapie verabreicht wird. Die aktivierten sinusoidalen Endothelzellen setzen inflammatorische Zytokine, Chemokine und das Enzym Heparanase frei, das die extrazelluläre Matrix abbaut, die die Struktur der Sinusoide stützt. Die Endothelzellen werden dann gezwungen, sich zusammenzuballen, und es entstehen Lücken zwischen den Zellen. Erythrozyten, Leukozyten und andere Zelltrümmer können durch diese Lücken in den Sinusoidalwänden in den Disse'schen Raum gelangen. (Der Disse'sche Raum ist ein Spaltraum zwischen dem Endothel und den Hepatozyten.) Wenn sich Zellen und Ablagerungen in diesem Raum ansammeln, werden die Sinusoide enger. Aufgrund der sinusoidalen Schädigung können sich Endothelzellen ablösen und weiter nachgelagert embolisieren, was zur Verengung beiträgt. Die Schädigung führt auch zu einer Erhöhung der Expression von Gewebefaktor (*tissue factor*, TF) und Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1). Diese Gerinnungsstörung verursacht eine verstärkte Gerinnungsbildung und einen herabgesetzten Gerinnselabbau. Die Ablagerung von Fibrin und die Gerinnungsbildung tragen zur Verengung der Sinusoide bei und können letztendlich zu einer hepatischen sinusoidalen Obstruktion führen. Das Ergebnis ist SOS/VOD, die von einer Obstruktion der Sinusoide, Pfortaderhypotonie und einem verminderten hepatisch-venösen Abfluss gekennzeichnet ist. Schwere Fälle können zu Multi-Organ-Dysfunktion (MOD)/Multi-Organ-Versagen (*multi-organ failure*, MOF) und Tod fortschreiten.

SOS/VOD entwickelt sich in der Regel vor Tag +21 nach HSZT mit einem Inzidenzgipfel um Tag 12, aber etwa 15–20 % der SOS/VOD-Fälle haben ein spätes Einsetzen nach Tag +21.

10.4.3 Inzidenz und Prognose

SOS/VOD ist zwar relativ selten, aber dennoch eine der Hauptursachen für die Mortalität unabhängig von einem Krankheitsrezidiv im Zusam-

menhang mit Transplantationen. Die Inzidenz von VOD/SOS nach der Transplantation variiert erheblich von 2 bis 60 % je nach Patientengruppe, Transplantationsverfahren und verwendeten Diagnosekriterien (Bonifazi et al. 2020).

Sie hängt auch von Risikofaktoren, wie der Intensität des Konditionierungsregimes, und der Art der Transplantation ab. Nach allo-HSZT mit myeloablativer Konditionierung (MAC) liegt die Inzidenz bei etwa 10–15 %. Wenn eine intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) verwendet

wird, liegt die Inzidenz jedoch bei < 5 %. Dies ist die gleiche Inzidenz wie bei auto-HSZT.

Leichte SOS/VOD werden möglicherweise nicht besonders gut erkannt, da die Symptome unauffällig sind, keine Behandlung erfordern und spontan innerhalb weniger Wochen abklingen können. Unerkannte SOS/ VOD können jedoch, manchmal sehr schnell, einen mittelschweren oder schweren Verlauf nehmen. Schwere SOS/ VOD ist mit Multi-Organ-Dysfunktion/Multi-Organ-Versagen (MOD/MOF) und einer Mortalitätsrate von 84 % assoziiert.

Leberbezogen

- Transaminasen > 2,5 ONG
- Bilirubin im Serum > 1,5 ONG
- Zirrhose
- Aktive virale Hepatitis
- Bestrahlung des Abdomens oder der Leber
- Vorherige Anwendung von Gemtuzumab-Ozogamicin oder Inotuzumab-Ozogamicin
- Lebertoxische Medikamente
- Eisenüberladung

Patienten- und krankheitsbezogen

- Höheres Alter
- Karnofsky-Score unter 90 %
- Metabolisches Syndrom
- Frau unter Norethisteron
- Fortgeschrittene Erkrankung (nach zweiter CR oder Rezidiv/refraktär)
- Thalassämie
- Genetische Faktoren (GSTM1-Polymorphismus, C282Y-Allel, MTHFR 677CC/1298CC-Haplotyp)

Transplantationsbezogen

- Nicht verwandter Spender
- HLA-inkompatibler Spender
- Transplantation ohne T-Zell-Depletion
- Myeloablatives Konditionierungsregime
- Orales oder hochdosierte Busulfan-haltiges Regime
- Hochdosiertes TBI-Regime
- Zweite HSZT

10.4.4 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für SOS/VOD können in patienten- und krankheitsbezogene sowie transplantationsbezogene Risikofaktoren unterteilt werden (Mohty et al. 2015). Wie oben erwähnt, unterscheiden sich die Risikofaktoren sowie die klinische Präsentation von SOS/VOD zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Population, und die hier dargestellten Risikofaktoren beziehen sich auf Erwachsene.

Risikofaktoren werden in drei Kategorien eingeteilt.

10.4.5 Diagnose

Obwohl die Diagnosekriterien in den 1980er Jahren entwickelt und in der klinischen Praxis und in Forschungsstudien verwendet wurden,

ist es oft schwierig, frühe oder leichte Fälle von SOS/VOD zu erkennen, bevor sie zu einer schwereren Form fortschreiten. Einige Gründe sind mangelnde Sensitivität und Spezifität der Kriterien, die dynamischen Manifestationen, die die Definition der Erkrankung erschweren, und dass frühe Symptome oft unauffällig sind und die Unterscheidung von anderen Transplantationskomplikationen erschweren. Angesichts der schlechten Prognose von schwerer SOS/VOD ist es jedoch wichtig, leichte Fälle zu erkennen, bevor sie zu mittelschwerer SOS/VOD mit Anzeichen einer Leberschädigung fortschreiten, die eine aggressivere Intervention erfordern, oder weiter zu schwerer SOS/VOD mit MOD/MOF. Die neuesten von der EBMT vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien (Mohty et al. 2016) sind die gleichen wie die Baltimore-Kriterien (Jones et al. 1987) für klassische SOS/VOD mit Be-

Tabelle 10.5 Diagnosekriterien SOS/VOD

Ursprüngliche Seattle-Kriterien (1984) ^a	Modifizierte Seattle-Kriterien (1993) ^b	Baltimore-Kriterien (1987) ^c	EBMT-Kriterien für Erwachsene (2016) ^d	
Präsentation vor Tag 30 nach der HSZT	Präsentation vor Tag 20 nach der HSZT	Bilirubin ≥ 2 mg/dl ($\sim 34 \mu\text{mol/l}$) vor Tag 21 nach der HSZT	Klassische SOS/VOD in den ersten 21 Tagen nach HSZT mit Bilirubin ≥ 2 mg/dl ($\sim 34 \mu\text{mol/l}$)	Spät einsetzende SOS/VOD > 21 Tage nach HSZT
				Klassische SOS/VOD
und mindestens zwei der Folgenden:	von zwei der Folgenden:	und mindestens zwei der Folgenden:	und zwei der folgenden:	ODER
Ikterus	Bilirubin > 2 mg/dl ($\sim 34 \mu\text{mol/l}$)	Hepatomegalie	Schmerzhafte Hepatomegalie	SOS/VOD bestätigt durch Leberbiopsie ODER zwei oder mehr der Folgenden:
Hepatomegalie und Schmerz im rechten oberen Quadranten	Hepatomegalie oder Schmerz im rechten oberen Quadranten, ausgehend von der Leber	Aszites	Aszites	Bilirubin ≥ 2 mg/dl ($\sim 34 \mu\text{mol/l}$)
Aszites \pm unerklärliche Gewichtszunahme	Unerklärliche Gewichtszunahme von > 2 % gegenüber Baseline aufgrund von Flüssigkeitsansammlung	Gewichtszunahme ≥ 5 % gegenüber Baseline	Gewichtszunahme > 5 %	Schmerzhafte Hepatomegalie Aszites Gewichtszunahme > 5 % UND Hämodynamischer oder/und Ultraschallnachweis von SOS/VOD

^a McDonald et al. (1984)

^b McDonald et al. (1993)

^c Jones et al. (1987)

^d Mohty et al. (2016)

ginn innerhalb der ersten 3 Wochen nach HSZT, aber wenn sich die SOS/VOD nach Tag +21 entwickelt, ist der Bilirubinspiegel im Serum nicht immer erhöht, weswegen eine modifizierte Version der Kriterien für die Diagnose von späten SOS/VOD verwendet werden kann (Mohty et al. 2016) (Tabelle 10.5). Die EBMT-Kriterien erfassen auch besser die dynamischen Manifestationen der Erkrankung und erleichtern somit eine frühe Diagnose sowie eine genauere Beurteilung des Schweregrads. Die Behandlung kann dann in einem Stadium begonnen werden, bei dem die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Behandlung größer ist.

Differenzialdiagnosen müssen über eine Beurteilung der Risikofaktoren, Symptome und Labortests ausgeschlossen werden, da Leberfunktionsstörungen auch bei Sepsis, Virusinfektion, Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und Eisenüberladung und als Nebenwirkung von vielen der im HSZT-Setting verwendeten Medikamente beobachtet werden können. Zusätzlich zu den für

Tabelle 10.6 SOS/VOD-Symptome

Symptom	Auch beobachtet bei
Ikterus	Gallengangsinfektion
	Cholestase
	Akuter GvHD
	Ciclosporin
	Arzneimittel- oder TPN-Schädigung
	Hämolyse
Hepatomegalie und Aszites	Kongestives Herzversagen
	Pilzinfektion
	EBV lymphoproliferative Erkrankung
	Pankreatitis
Schnelle Gewichtszunahme	Pfortaderthrombose
	Kongestives Herzversagen
	Nierenversagen
	Sepsis-Syndrom
	Capillary-Leak-Syndrom

Eisenberg (2008)

Tabelle 10.7 EBMT-Kriterien für die Klassifikation des Schweregrads einer vermuteten SOS/VOD bei Erwachsenen

	Leicht ^a	Mittelschwer ^a	Schwer	Sehr schwer – MOD/MOF ^b
Zeit seit den ersten klinischen SOS/VOD-Symptomen ^c	> 7 Tage	5–7 Tage	≤ 4 Tage	Jederzeit
Bilirubin (mg/dl)	≥ 2 und < 3	≥ 3 und < 5	≥ 5 und < 8	≥ 8
Bilirubin (μmol/l)	≥ 34 und < 51	≥ 51 und < 85	≥ 85 und < 136	≥ 136
Bilirubinkinetik			Verdoppelung innerhalb von 48 h	
Transaminasen	≤ 2 × normal	> 2 und ≤ 5 × normal	> 5 und ≤ 8 × normal	> 8 × normal
Gewichtszunahme	< 5 %	≥ 5 % und < 10 %	≥ 5 % und < 10 %	≥ 10 %
Nierenfunktion	< 1,2 × Baseline bei Transplantation	≥ 1,2 und < 1,5 × Baseline bei Transplantation	≥ 1,5 und < 2 × Baseline bei Transplantation	≥ 2 × Baseline bei Transplantation oder andere Anzeichen von MOD/MOF

Patienten gehören jener Kategorie an, in der zwei oder mehr Kriterien erfüllt sind. Wenn Patienten zwei oder mehr Kriterien in zwei verschiedenen Kategorien erfüllen, müssen sie der schwersten Kategorie zugewiesen werden. Die Gewichtszunahme der Patienten $\geq 5\%$ und $< 10\%$ wird standardmäßig als Kriterium für schwere SOS/VOD angesehen; wenn die Patienten jedoch andere Kriterien für schwere SOS/VOD nicht erfüllen, wird die Gewichtszunahme $\geq 5\%$ und $< 10\%$ als Kriterium für mittelschwere SOS/VOD angesehen.

EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation, MOD Multi-Organ-Dysfunktion, MOF Multi-Organ-Versagen, SOS Sinusoidales Obstruktionssyndrom, VOD Lebervenenverschlusskrankheit

^a Bei Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren für SOS/VOD sollten die Patienten dem höheren Grad zugewiesen werden

^b Patienten mit Multi-Organ-Dysfunktion müssen als sehr schwer eingestuft werden

^c Zeit ab dem Datum, an dem die ersten SOS/VOD-Symptome auftraten (retrospektiv bestimmt) und dem Datum, an dem die Symptome die diagnostischen Kriterien für SOS/VOD erfüllten

die Diagnosestellung erforderlichen Symptomen sind hämorrhagische Komplikationen, Thrombozytopenie mit Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen, Lungenfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung und Enzephalopathie „späte“ Zeichen, die in schwereren Fällen von SOS/VOD zu sehen sind. Des Weiteren ist zu beachten, dass alle Symptome auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden und dass viele andere Komplikationen gleichzeitig mit SOS/VOD auftreten können (Eisenberg 2008). Beispiele für die Differenzialdiagnose klassischer Symptome von SOS/VOD sind in Tabelle 10.6 aufgeführt.

Wenn SOS/VOD diagnostiziert wird, ist es wichtig, den Schweregrad zu klassifizieren, um die Überwachung zu intensivieren und Patienten zu identifizieren, die eine therapeutische Intervention benötigen. Die EBMT-Schweregradkriterien (Mohty et al. 2016) betonen, wie wichtig es ist, die Zeit seit dem Auftreten der Symptome zu notieren. Ein rasches Fortschreiten der Symptomatik und insbesondere der Bilirubinkinetik (Anstiegsrate) mit einer Verdopplungszeit von 48 Stunden, sollte als schwerwiegender eingestuft werden, als wenn sich die Symptome über mehrere Tage langsamer entwickeln (Tabelle 10.7).

10.4.6 Prävention

Die erste Strategie zur Prävention besteht darin, sich vorbestehender Risikofaktoren bewusst zu sein und zu versuchen, diese so weit wie möglich zu beseitigen, und potenziell unterstützende oder Behandlungsmaßnahmen vor der Transplantation zu ergreifen. Die patienten- und krankheitsbedingten Risikofaktoren, auch die Leber betreffend, sind oft schwer oder gar nicht zu ändern, aber die transplantationsbezogenen Risikofaktoren sollten vor der Transplantation sorgfältig erwogen werden.

Es gibt keine bewährte medizinische Prophylaxe, aber Natriumheparin, Prostaglandin E1, Ursodeoxycholsäure und niedermolekulares Heparin wurden ausprobiert, wenngleich die Daten zur Wirksamkeit weiterhin nicht schlüssig sind (Carreras 2012, 2015). Defibrotid, zugelassen für die Behandlung von schwerem SOS/VOD, wurde auch als Prophylaxe verwendet (Dignan et al. 2013), und eine randomisierte Studie bei Kindern zeigte eine Reduktion der SOS/VOD-Inzidenz (Corbacioglu et al. 2012).

10.4.7 Behandlung

Sobald der Verdacht auf SOS/VOD besteht, sollte eine unterstützende Therapie eingeleitet werden. In leichten Fällen von SOS/VOD ist eine engmaschige Überwachung zur Erkennung einer Progression und eine unterstützende Behandlung oft ausreichend.

Die Überwachung sollte Folgendes umfassen:

- Gewicht täglich
- Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung
- Bauchumfang
- Blutuntersuchungen einschließlich Harnstoff und Elektrolyte
- Beurteilung aller Stellen auf Bluten
- Beurteilung der Schmerzquelle und des Schmerzniveaus

Das unterstützende Management besteht aus:

- Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme
- Vermeidung von leberschädigenden Medikamenten, wenn möglich
- Diuretika
- Analgetika
- Blutprodukten
- Elektrolyten
- Bequemer Lagerung
- Psychologischer Unterstützung

Defibrotid ist für die Behandlung von schwerer hepatischer SOS/VOD zugelassen. Defibrotid schützt die Endothelzellen, reduziert die Entzündung und stellt das thrombofibrinolytische Gleichgewicht wieder her (Richardson et al. 2013). Die empfohlene Dosis beträgt 6,25 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als zweistündige i.v. Infusion alle 6 Stunden (bis zu einer Gesamtdosis von 25 mg/kg/Tag). Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt mindestens 21 Tage. Die Behandlung sollte aber fortgesetzt werden, bis die Symptome und Anzeichen einer VOD abgeklungen sind. Defibrotid wird im Allgemeinen gut vertragen (Keating 2014), sollte aber nicht zusammen mit Produkten angewendet werden, die die Thrombozytenaggregation beeinflussen, z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Antikoagulanzen oder andere Produkte, die das Blutungsrisiko erhöhen.

10.4.8 Pflegerische Aspekte

Es ist wichtig, jeden neuen Patienten unter Berücksichtigung der oben genannten Risikofaktoren zu beurteilen und Baseline-Messungen durchzuführen, einschließlich der Definition eines Schwellenwerts von $> 5\%$ für die Gewichtszunahme. Die meisten Baseline-Messungen sind Standard für HSZT-Patienten, aber bei Patienten mit hohem Risiko für SOS/VOD können Beurteilungen des Bauchumfangs und der Schmerzen im rechten oberen Quadranten (ROQ) sowie eine Inspektion der Sklera hinzugefügt werden.

Die tägliche Standardüberwachung sollte Temperatur, Puls, Blutdruck, Atemfrequenz und Sättigung umfassen. Einer der wichtigsten Aspekte der täglichen Überwachung ist ein präzises Flüssigkeitsgleichgewicht, einschließlich Einfuhr, Ausfuhr und Gewicht, da das gestörte Flüssigkeitsgleichgewicht eines der frühesten Anzeichen von SOS/VOD ist. Eine Flüssigkeitsretention, die nicht auf Diuretika anspricht, ist ein frühes Anzeichen einer Endothelschädigung.

Bei der Messung des Bauchumfangs wird empfohlen, eine markierte Linie für das Anlegen des Maßbands zu verwenden und eine Position (d. h. sitzend/stehend/liegend) für den Patienten zu wählen, die für jede nachfolgende Messung verwendet werden soll. Abdominale Beschwerden, Druckempfindlichkeit, Schmerzen (insbesondere ROQ-Schmerzen) und Inspektionen auf Kollateralkreisläufe und/oder Spider-Nävi sollten immer in die Abdominalbeurteilung einbezogen werden. Pflegekräfte, die in der Palpation und Perkussion von Aszites, Raumforderung, Leberändern und -größe geschult sind, sollten diese Beurteilungen auch durchführen.

Die Skleren und die Haut sollten auf Bluten/Blutergüsse und Verfärbungen (Ikterus) untersucht werden.

Die Kenntnis der relevanten Referenzbereiche der täglichen Laborwerte, insbesondere für Leberenzyme, Bilirubin im Serum, Blutbild, Elektrolyte, Harnstoff und Kreatinin im Serum, ermöglicht eine frühzeitige Erkennung signifikanter Veränderungen oder Trends bei den Werten, da Pflegefachpersonen wahrscheinlich Blutproben entnehmen, die Ergebnisse zuerst sehen und ihre ärztlichen Kollegen alarmieren können.

Alle Befunde sollten genau dokumentiert und alle Änderungen umgehend gemeldet werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die ein

hohes Risiko aufweisen, da die frühzeitige Erkennung von SOS/VOD das Gesamtergebnis beeinflussen kann.

Bei Verdacht auf SOS/VOD sollte die Überwachung intensiviert und ein adäquater Gefäßzugang gelegt werden. Zusätzlich zu den Standardlabortests sollten die Gerinnungsparameter täglich gemessen werden. Wenn möglich, sollten hepatotoxische Medikamente vermieden und bei Bedarf Diuretika und Schmerzmittel verabreicht werden. Elektrolytsubstitution kann erforderlich sein, und im Falle einer Thrombozytopenie oder Blutung werden Blutprodukte verabreicht. Wenn eine Flüssigkeitsbeschränkung eingeführt wird, ist es wichtig, die kleinsten Volumina zu kennen, die sicher verabreicht werden können.

Der Patient benötigt möglicherweise auch Hilfe für die bequeme Lagerung.

Wenn SOS/VOD diagnostiziert wurde, werden die unterstützende Behandlung und die Überwachung weiter intensiviert, einschließlich der Beurteilung auf Versagen der Atem-, Herz- und Nierenfunktion. Höchstwahrscheinlich wird eine Defibrotid-Behandlung eingeleitet, und Patienten, die eine Beatmung benötigen, sollten auf die Verlegung auf die Intensivstation (IS) vorbereitet werden.

Die Patienten sollten informiert und dahingehend aufgeklärt werden, das Personal über alle Anzeichen und Symptome zu informieren, die eine genauere Überwachung oder Intervention erfordern könnten. Falls SOS/VOD diagnostiziert wird, benötigen sowohl der Patient als auch die Familie beruhigende Worte und Unterstützung.

10.5 Andere frühe Komplikationen endothelialen Ursprungs

10.5.1 Einführung

Eine Reihe früher HSZT-Komplikationen scheinen durch eine Schädigung des Gefäßendothels ausgelöst zu werden. Die am besten definierte und gut beschriebene dieser Komplikationen ist das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS)/die Lebervenenverschlusskrankheit (VOD), die im vorherigen Abschnitt dieses Kapitels beschrieben wurde. Andere Syndrome in dieser Gruppe wurden als Engraftment-Syndrom (ES), diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH), idiopathisches

Pneumonie-Syndrom (IPS) und transplantationsassoziierte Mikroangiopathie bezeichnet. Die Ähnlichkeiten in ihren klinischen Manifestationen und das Fehlen etablierter diagnostischer Kriterien erschweren oft die Bestimmung der Inzidenz und die Differenzialdiagnose (Soubani und Pandya 2010; Afessa et al. 2012). Auch wenn diese Komplikationen in vielen Fällen leicht verlaufen und spontan abklingen, besteht auch bei ihnen das Risiko einer Progression zu Multi-Organ-Versagen (MOF)/Multi-Organ-Schädigung (MOD), was zu einem schlechten Ergebnis führt.

Laufende Forschung und Bemühungen um eine bessere Charakterisierung und Behandlung deuten darauf hin, dass es künftige Veränderungen in der Terminologie und den diagnostischen Kriterien sowie Interventionen für die hier erwähnten frühen HSZT-Komplikationen geben wird.

10.5.2 Pathogenese

Mehrere Faktoren im HSZT-Setting aktivieren die Endothelzellen, die die Blutgefäße auskleiden. Beitragende Faktoren sind die Konditionierungstherapie und die Anwendung anderer Medikamente wie Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Calcineurin-Inhibitoren (CNI), z. B. Ciclosporin-A, und mikrobieller Produkte, die durch Schleimhautbarrieren transloziert werden. Dies führt dazu, dass Flüssigkeit und Proteine aus winzigen Blutgefäßen austreten und in das umliegende Gewebe fließen. Wird dies nicht erkannt, kann es zu einem gefährlich niedrigen Blutdruck und anschließend zu MOF und Schock kommen. Die Symptome treten häufig um den Zeitpunkt der Neutrophilen-Erhholung auf, d. h. wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ansteigt, weshalb der komplexe Engraftment-Prozess auch eine Rolle bei der Aktivierung der Endothelzellschädigung spielen kann. Die Aktivierung der Endothelzellen führt durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zu weiteren Schädigungen und Entzündungen. Da die Inzidenz von vaskulären endothelialen Syndromen nach allogener Transplantation höher ist, wird angenommen, dass die Alloreaktivität (die Immunantwort auf körperfremde Zellen) eine Rolle bei der Aktivierung und Schädigung von Endothelzellen spielt.

10.6 Engraftment-Syndrom (ES)

10.6.1 Definition

ES tritt in der Regel auch nach einer auto-HSZT auf, wird aber auch bei allo-HSZT beschrieben, insbesondere wenn eine intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) und Nabelschnurblut (CB) verwendet wurden.

Aufgrund fehlender diagnostischer Kriterien wurde der Begriff ES synonym für Capillary-Leak-Syndrom (CLS), Autoaggressionssyndrom, Peri-Engraftment Respiratory Distress Syndrome (PERDS), aseptisches Schocksyndrom und auto-loge Graft-versus-Host-Erkrankung (aGvHD) verwendet. Obwohl es Unterschiede gibt, weisen sie doch einige oder alle Symptome von ES auf.

Engraftment ist definiert als der Anstieg der Neutrophilenzahl im Blut des Patienten auf eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

Peri-Engraftment kann definiert werden als Zeitraum von 5 Tagen nach dem Neutrophilen-Engraftment.

10.6.2 Inzidenz und Prognose

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Diagnose werden keine verlässlichen Inzidenzzahlen veröffentlicht, es wurden Zahlen zwischen 10 % und 70 % berichtet. Es fehlen auch Überlebensdaten. Die meisten Fälle sind leicht und sprechen gut auf eine Kortikosteroidtherapie an, ES kann jedoch fortschreiten und zu transplantationsbezogener Mortalität und einer Verringerung der Gesamtüberlebensdauer führen. Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigen, haben eine schlechte Prognose.

10.6.3 Risikofaktoren

Es gibt eine Reihe potenzieller Risikofaktoren in Bezug auf Patientenmerkmale, Erkrankung, vorherige Behandlung, Konditionierungstherapie, Stammzellquelle und unterstützende medikamentöse Behandlung, aber es gibt keinen Konsens, was zum Teil auf das Fehlen diagnostischer Kriterien zurückzuführen ist. Änderungen in der HSZT-Praxis mit neuen Medikamenten und alternativen Stammzellquellen können sich in Zukunft auf die Risikofaktoren auswirken.

Tabelle 10.8 Kriterien für das Engraftment-Syndrom

Wichtige Kriterien	Nicht-infektiöses Fieber	Neues Fieber ($> 38 \text{ }^\circ\text{C}$) ohne dokumentierte Infektion oder ohne Ansprechen auf eine antiinfektiöse Behandlung
	Hautausschlag	Makulopapulöses Exanthem an $> 25 \%$ der Körperoberfläche
	Lungenödem	Durch Röntgen oder CT bestätigt Ohne Anzeichen einer Infektion, Herzinsuffizienz oder Lungenembolie
Weniger wichtige Kriterien	Gewichtszunahme	$> 2,5 \%$ gegenüber Baseline
	Leberfunktionsstörung	Bilirubin $\geq 2 \text{ mg/dl}$ ($34 \text{ } \mu\text{mol/l}$) oder Transaminasen (ASAT/ALAT) ≥ 2 facher Anstieg gegenüber Baseline
	Nierenfunktionsstörung	Kreatinin ≥ 2 facher Anstieg gegenüber Baseline
	Transiente Enzephalopathie	Ohne andere Ursache
	Durchfall	≥ 2 flüssige Stühle pro Tag ohne dokumentierte Infektion

Tabelle 10.9 Spitzer- und Maiolino-Kriterien

	Spitzer-Kriterien	Maiolino-Kriterien
Symptome	3 wichtige oder 2 wichtige und 1 weniger wichtiges	Nicht-infektiöses Fieber und 1 weniger wichtiges
Zeit relativ zum Engraftment	Innerhalb von 96 h danach	24 h vor oder zu jeder Zeit danach

Zu den beschriebenen Risikofaktoren gehören:

- Weibliches Geschlecht
- Fortgeschrittenes Alter
- Keine oder wenig vorherige Chemotherapie
- Vorherige Anwendung von Bortezomib und Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom
- Nabelschnurbluttransplantation
- Zahl der CD34+ Zellen und Engraftment-Rate
- G-CSF-Behandlung
- Amphotericin-Behandlung
- Ciclosporin (CyA)-Behandlung
- Auto-HSZT für Amyloidose, multiples Myelom, POEMS (Polyneuropathie Organomegalie Endokrinopathie monoklonales Protein und Hautveränderungen)-Syndrom und Autoimmunerkrankungen

10.6.4 Diagnose

Es gibt zwei Instrumente für die Diagnose von ES: die Diagnosekriterien Spitzer (2001) und Maiolino et al. (2003). Die klinischen Manifestationen werden in wichtige und weniger wichtige klinische Kriterien unterteilt (Tabelle 10.8), aber Maiolino hat nur ein Hauptkriterium, nicht-infektiöses Fieber. Auch der zeitliche Verlauf der Symptomatik im Verhältnis zum Engraftment unterscheidet sich zwischen den beiden, wobei Maiolino einen strengeren Zeitrahmen von 24 Stunden vorher bis zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Neutrophilen-Erhholung nennt im Vergleich zu Spitzers 96 Stunden danach (Tabelle 10.9). Bei einigen Patienten haben jedoch andere das Auftreten von Symptomen von 7 Tagen vor (bei Patienten mit POEMS) bis 7 Tage nach dem Engraftment beschrieben, und in Fällen mit schwereren Symptomen wurden die Frühsymptome möglicherweise übersehen, weshalb die klinischen Kriterien manchmal unabhängig vom Auftreten der Symptome in Bezug auf die Zeit bis zum Engraftment verwendet werden könnten (Chang et al. 2014). C-reaktives Protein (CRP) wird bei beiden Kriterien nicht zur Diagnose herangezogen, es wurde aber festgestellt, dass ein plötzlicher und signifikanter Anstieg des CRP-Spiegels die Diagnose stützt.

10.6.5 Prävention

Die frühzeitige Erkennung der Symptome ist der wichtigste Aspekt, da es keine Standardprophylaxe für ES gibt. Es gibt allerdings Hinweise, dass Kortikosteroide diese Komplikation verhindern können.

10.6.6 Behandlung

Bevor die Behandlung eingeleitet wird, sollten andere Diagnosen wie Infektionen, Medikamentenausschlag, infektiös- oder medikamentenbedingter Durchfall und infusionsbezogene Flüssigkeitsüberladung ausgeschlossen werden. Breitspektrumantibiotika sollten bis zum Abschluss einer Infektion eingesetzt werden (Cornell et al. 2015). Wenn die Kulturen negativ sind, die Symptome nach 48–72 Stunden Antibiotikabehandlung fortbestehen und andere Ätiologien ausgeschlossen werden können, kann eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden.

Tabelle 10.10 – Pflegerische Beurteilungen und Maßnahmen

Beurteilung	Maßnahme
Temperatur	Häufig überwachen und bei Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ Kulturen aus Blut, Urin, Stuhl oder von anderen vermuteten Infektionsstellen entnehmen; der Patient soll sich möglichst wohlfühlen
Puls und Blutdruck	Häufige Überwachung, um z. B. Kreislaufsymptome einer Flüssigkeitsüberladung, Infektion und Lungenfunktionsstörung zu erkennen
Atmung und Sättigung	Häufige Überwachung, und wenn Symptome einer Lungenfunktionsstörung, z. B. Dyspnoe, Tachypnoe, Veränderung des Atemmusters, Brustkorbschmerz oder Husten, vorliegen, kann eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs oder ein CT-Scan der Lunge durchgeführt werden. Um eine angemessene Sauerstoffzufuhr zu gewährleisten, kann die Verabreichung einer Sauerstofftherapie erforderlich sein
Gewicht und Flüssigkeitsbilanz	Ermitteln Sie das Gewicht des Patienten täglich und führen Sie die Berechnung der Flüssigkeitsbilanz mindestens einmal täglich durch, um Veränderungen zu notieren. Wenn Ödeme, Aszites oder andere Symptome einer Flüssigkeitsretention auftreten, sollten Diuretika wie verordnet verabreicht werden
Haut	Führen Sie mindestens täglich eine Beurteilung durch und notieren Sie etwaige Ausschläge. Wenn ein Ausschlag festgestellt wird, überprüfen Sie die Medikamententabelle des Patienten auf Medikamente, die einen Medikamentenausschlag verursachen können Ikterus und gelbe Sklera sind Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, und der Bilirubinspiegel sollte überprüft werden
Stuhl	Überwachen Sie die Häufigkeit und Konsistenz, entnehmen Sie Kulturen und testen Sie auf <i>Clostridium difficile</i> bei Durchfall, um eine Infektion auszuschließen. Blasser Stuhl ist ein Anzeichen für eine Leberfunktionsstörung, und der Bilirubinspiegel sollte überprüft werden
Labortests	Achten Sie auf Trends oder Veränderungen bei ANC, Bilirubin, Transaminasen und Kreatinin sowie auf das Ergebnis von Kulturen
Mentaler Status	Achten Sie regelmäßig auf Verwirrtheit, Lethargie, Kopfschmerzen, Sehstörungen und Aphasie und notieren Sie Veränderungen
Patienteninformation und -aufklärung	Informieren Sie den Patienten über ES-Symptome und erklären Sie, warum es wichtig ist, alle Symptome unverzüglich zu melden. Erklären Sie die zur Diagnose und Behandlung von ES ergriffenen Maßnahmen und bieten Sie sowohl dem Patienten als auch der Familie emotionale Unterstützung

Thoele (2014)

Methylprednisolon in Dosen von 1–3 mg/kg/Tag i.v. wird empfohlen, bis die Symptome abklingen. Das Ansprechen auf die Behandlung wird in der Regel innerhalb von 2–3 Tagen beobachtet. Kortikosteroide könnten dann auf orale Verabreichung umgestellt werden und sollten langsam ausgeschlichen werden. Eine frühzeitige Intervention mit Steroiden verhindert das Fortschreiten zu schwereren Manifestationen, und bei der großen Mehrheit (80 %) der Patienten kommt es dann nach weniger als 6 Tagen zu einem vollständigen Abklingen. In Fällen ohne Ansprechen auf die Steroidbehandlung nach 72 Stunden können Biopsien der betroffenen Organe erforderlich sein. Wenn Biopsien zur Beurteilung von Durchfall durchgeführt werden, können die Befunde möglicherweise nicht von einer GvHD unterschieden werden. Dies schließt ES jedoch nicht aus, da eine Überlappung und Koexistenz mit GvHD möglich ist. Wenn eine Biopsie die ES-Diagnose unterstützt, sollte die Behandlung mit zusätzlichen Immunsuppressiva begonnen und bis zum Ansprechen fortgesetzt werden. Wenn das Ergebnis der Biopsie eine alternative Diagnose ist, sollte der Patient entsprechend behandelt werden.

Neben der pharmakologischen Behandlung können je nach Symptomen eine unterstützende Behandlung mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr, bei Bedarf mit Elektrolytzusatz, und eine Sauerstofftherapie erforderlich sein.

In Fällen von Enzephalopathie oder schwerer ES mit MOF kann ein Plasmaaustausch in Betracht gezogen werden (Yeoung-Hau und Syed 2014).

10.6.7 Pflegerische Aspekte

Tägliche Beurteilungen durch das Pflegefachpersonal sind entscheidend für die frühzeitige Erkennung und Diagnose aller Komplikationen einer HSZT. Das allgemeine Wohlbefinden des Patienten sollte beurteilt werden. In Tabelle 10.10 sind die häufig durchzuführenden pflegerischen Beurteilungen, die Befunde, die auf eine ES hindeuten könnten, und Maßnahmen aufgeführt, die ergriffen werden können, um die ES-Diagnose zu stellen oder auszuschließen. Alle Befunde sind zu dokumentieren und alle Auffälligkeiten sind dem behandelnden Arzt unverzüglich mitzuteilen.

Wenn eine Steroidbehandlung begonnen wird, sollte der Patient auf mögliche Nebenwirkungen wie Hyperglykämie und Schlaflosigkeit untersucht werden. Der Blutzuckerspiegel sollte täglich überwacht werden.

10.7 Idiopathisches Pneumonie-Syndrom

10.7.1 Definition

Pulmonale Komplikationen (PK) sind die Hauptursache für die Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation (IS) nach HSZT. PK können in infektiös und nichtinfektiös unterteilt werden. Eine der nichtinfektiösen PK ist das idiopathische Pneumonie-Syndrom (IPS).

Für die Zwecke dieses Kapitels wird IPS gemäß der Definition der American Thoracic Society definiert und beschrieben (Panoskaltis-Mortari et al. 2011):

Ein idiopathisches Pneumonie-Syndrom nach HSZT mit Nachweis einer ausgedehnten alveolären Schädigung, bei dem eine infektiöse Ätiologie und kardiale Dysfunktion, akutes Nierenversagen oder iatrogene Flüssigkeitsüberladung ausgeschlossen wurden.

Die alveoläre Schädigung ist eine Folge der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen während des Engraftments, die die alveoläre Permeabilität erhöhen und diffuse alveoläre oder interstitielle Infiltrate verursachen.

IPS umfasst auch eine Untergruppe von Diagnosen primärer Lungenschädigungen, die nach den anatomischen Entzündungsstellen klassifiziert sind. Sie können sich entweder auf das Lungparenchym (z. B. akute interstitielle Pneumonitis und akutes Atemnotsyndrom (ARDS)), das Atemwegsendothel (z. B. Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BO)), das vaskuläre Endothel (z. B. verschiedene Formen von ES (PERDS, CLS)) beziehen oder nicht klassifizierbar sein. Andere weniger häufige nichtinfektiöse PK wurden ebenfalls identifiziert. Sie werden hier nicht beschrieben.

10.7.2 Inzidenz und Prognose

PK sind bei HSZT-Empfängern häufig und eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität. IPS wird häufiger bei Patienten beobachtet, die sich einer allogenen HSZT unterziehen, mit einer mittleren geschätzten Inzidenz von 1–10 % (6 % bei auto-HSZT) (Chi et al. 2013). Das Gesamtergebnis unterscheidet sich zwischen auto- und allo-HSZT-Empfängern, während IPS bei Patienten, die sich einer auto-HSZT unterzogen haben, in der Regel eine günstige Prognose hat, beträgt die Mortalität im allo-Setting 60–80 % (Carreras

2012). IPS hat einen progressiven Charakter, und Patienten mit Progression zu respiratorischer Insuffizienz und Bedarf an mechanischer Beatmung haben eine sehr schlechte Prognose mit einer Mortalität von 95 %.

10.7.3 Risikofaktoren

Für ein IPS wurden die folgenden Risikofaktoren identifiziert (Diab et al. 2016):

- höheres Alter
- niedriger Performance-Status (Karnofsky-Score)
- hochintensives Konditionierungsregime
- Ganzkörperbestrahlung (TBI)
- Allo-HSZT
- akute Graft-versus-Host-Erkrankung (aGvHD)
- bösartige Erkrankung

Lungenfunktionsstörungen vor der Transplantation wurden auch mit früher respiratorischer Insuffizienz und Mortalität in Verbindung gebracht (Chien et al. 2005).

10.7.4 Diagnose

Die häufigsten Symptome sind Fieber, Husten ohne Auswurf, Lungenrasseln, Dyspnoe, Tachypnoe und eine niedrige Sättigung mit zunehmendem Bedarf an Sauerstoffunterstützung.

Die Diagnose basiert auf einer klinisch, radiologisch und/oder funktionell bestätigten alveolären Schädigung. Die Röntgenaufnahme zeigt diffuse Lungeninfiltrate. Eine Infektion muss durch negative Kulturen und Tests in bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder Lungenbiopsien ausgeschlossen worden sein (Zhu et al. 2008), und es sollten keine Hinweise auf eine kardiale Dysfunktion, akutes Nierenversagen oder behandlungsbezogene Flüssigkeitsüberladung vorliegen. Es wird jedoch für möglich gehalten, dass einige IPS-Fälle durch eine nicht identifizierte Infektion verursacht werden, da beim neutropenischen Patienten typische Infektionssymptome fehlen können. Die IPS-Diagnose kann somit durch fehlende Besserung trotz Breitbandantibiotika und anderer antimikrobieller Medikamente untermauert werden.

Der typische Beginn wird um Tag +20 liegen, doch IPS kann auch später nach der HSZT auftreten, weshalb es wichtig ist, auf diese Komplika-

on zu achten, auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus im ambulanten Setting.

Es gibt keine Standardrichtlinien für die Diagnose und Beurteilung von PK nach HSZT, aber der Krankheitsverlauf sollte berücksichtigt werden, wenn Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden sollen. Wenn Symptome auftreten, kann IPS schnell zu einer Lungenfunktionsstörung fortschreiten, die eine mechanische Beatmung erfordert.

10.7.5 Prävention

Bei Patienten mit IPS-Risiko kann eine sorgfältige Abwägung der Behandlungsmöglichkeiten vor und nach der Transplantation, wie z. B. die Vermeidung einer Konditionierung mit TBI oder hochintensiven Regimen und die Wahl der GvHD-Prophylaxe, von Vorteil sein. Die Überwachung der Lungenfunktion und der Symptome nach der Transplantation ermöglicht eine sofortige Intervention.

Bei Patienten mit verminderter Lungenfunktion vor der HSZT und Verdacht auf Lungenschädigung nach der Transplantation kann eine enge Zusammenarbeit mit einem Lungenspezialisten oder dem Intensivteam das Fortschreiten der Lungenfunktionsstörung verhindern (Elbahlawan et al. 2016).

10.7.6 Behandlung

Neben der unterstützenden Behandlung gibt es keine bewährte Behandlung für ein IPS. Bei auto-HSZT-Patienten können Kortikosteroide wirksam sein, aber dies ist bei allo-transplantierten Patienten in der Regel nicht der Fall, unabhängig von der Steroiddosis. Studien mit Etanercept, einem TNF- α bindenden Protein, das in Kombination mit Kortikosteroiden verabreicht wird, haben eine verbesserte Lungenfunktion bei Patienten mit IPS nach allogener HSZT berichtet und können in Betracht gezogen werden (Carreras 2012), wenngleich eine kleine, aber spätere Studie (Yanik et al. 2014) den Nutzen dieser Behandlung nicht bestätigen konnte.

10.7.7 Pflegerische Aspekte

Es sollten die engmaschige Überwachung und die täglichen pflegerischen Beurteilungen, die für alle HSZT-Patienten gelten, angewendet wer-

den. Abhängig von den Risikofaktoren kann bei frühen und unauffälligen Symptomen einer Lungenfunktionsstörung besondere Aufmerksamkeit erforderlich sein, z. B. Abnahme der Sättigung, Kurzatmigkeit und Husten. Die Überwachung des täglichen Gewichts und der Flüssigkeitsbilanz, bei Bedarf mit Gabe von Diuretika, verhindert und schließt eine Flüssigkeitsüberladung aus. Es können mehrere verschiedene Tests und Untersuchungen durchgeführt werden, um die Diagnose IPS zu stellen oder auszuschließen. Sputumkulturen und Laboruntersuchungen, wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bei Mykoplasmen, und Serum-Galactomannan bei *Aspergillus* müssen eventuell durchgeführt und eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs oder eine Computertomographie (CT) durchgeführt werden, um eine Infektion auszuschließen. Falls eine BAL mit oder ohne transbronchiale Biopsie durchgeführt wird, sind Informationen für den Patienten und seine Vorbereitung auf das Verfahren sowie Unterstützung sowohl vor als auch nach dem Verfahren und die Überwachung nach dem Verfahren wichtig. Die BAL kann erhebliche Beschwerden verursachen, insbesondere bei einem bereits schwerkranken Patienten. Andere Lungenfunktionstests können auch zum Vergleich mit den Ergebnissen vor der Transplantation wiederholt werden.

Bei der Verabreichung von Kortikosteroiden sollte der Blutzuckerspiegel täglich überwacht und der Patient über andere Nebenwirkungen, z. B. Schlaflosigkeit, informiert und daraufhin beurteilt werden. Eine Sauerstofftherapie muss möglicherweise verabreicht werden und eine nichtinvasive positive Überdruckbeatmung muss unbedingt erfolgen. Atembeschwerden erzeugen Angst, und dem Patienten sollten psychologische Unterstützung sowie Unterstützung bei der Lagerung sowie Atemtechniken und -übungen angeboten werden. Medikamente gegen Angstzustände können notwendig sein. Die Überweisung an einen Physiotherapeuten, Atemtherapeuten oder andere Mitarbeiter mit Erfahrung in Lungenkrankheiten sollte erfolgen. Ratschläge zu Hilfsmitteln und Übungen können dem Patienten helfen, die Lungenfunktion zu erhalten und eine Verschlechterung der Erkrankung zu verhindern.

Wenn es keine Anzeichen einer Besserung gibt, sollte der Patient auf die Verlegung auf die Intensivstation vorbereitet werden.

Die Identifizierung von Risikopatienten, die sofortige Intervention bei Symptomen einer Lun-

genfunktionsstörung und eine enge Zusammenarbeit innerhalb des Teams erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses.

10.8 Diffuse alveoläre Hämorrhagie

10.8.1 Definition

Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) ist eine lebensbedrohliche pulmonale Komplikation, die nach allogener HSZT ohne explizite Ätiologie oder Standardbehandlung auftritt (Park 2013; Wu et al. 2021). Sie wird durch Bestätigung einer Lungenblutung mittels Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage (BAL) vom idiopathischen Pneumonie-Syndrom (IPS) unterschieden. Das Bluten kann entweder schleichend auftreten und eine allmähliche Lungenfunktionsstörung verursachen oder eine akutere Blutung in den Alveolarraum. Eine Schädigung der Blut-Luft-Schranke durch die Konditionierungstherapie und das Engraftment mit der Neutrophilen-Erholung führt zum Eindringen von Blut in den Alveolarraum.

10.8.2 Inzidenz und Prognose

Eine ungefähre Inzidenz von etwa 2 % bis zu 20 % mit einer Mortalitätsrate zwischen 50 % und 100 % wurde für DAH bei HSZT-Empfängern berichtet (Afessa et al. 2002; Majhail et al. 2006; Carreras 2012; Wu et al. 2021). Die Inzidenz ist bei Auto- und Allo-HSZT ähnlich.

Die Bedeutung der Prognosefaktoren wurde nicht gut untersucht, aber eine früh einsetzende DAH (innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation) bei Patienten, die sich einer Auto-HSZT unterziehen, hat eine günstige Prognose.

10.8.3 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von DAH bei HSZT-Empfängern gehören:

- Hohes Alter
- Ganzkörperbestrahlung (TBI)
- Myeloablative Konditionierungen (MAC)-Regimes
- Akute Graft-versus-Host(aGvHD)-Erkrankung

10.8.4 Diagnose

Von den anfänglichen Symptomen einer DAH tritt Dyspnoe (90,2 %) zuerst auf, gefolgt von Hämoptoe (45,7 %) und Fieber bei 29,3 % der Patienten (Wu et al. 2021). Eine Hypoxämie kann vorliegen, und diffuse oder fokale intersti-tielle oder alveoläre Infiltrate sind im Röntgen-Thorax oder in der Computertomographie (CT) zu erkennen. Bei solchen Befunden sind eine Bronchoskopie mit BAL und eine transbronchi-ale Biopsie angezeigt, obwohl die Durchführung dieser invasiven Tests bei schwerkranken Patien-ten mit instabilem Atemstatus eine Herausforde-rung darstellt.

Die Diagnose basiert auf BAL-Befunden, die zunehmend mehr Blut aufweisen, was auf Blut in den Alveolen hindeutet. Andere Ursachen, wie Herzversagen und Flüssigkeitsüberladung, sollten ausgeschlossen werden. Eine Infektion muss durch Anlegen entsprechender Kulturen ausgeschlossen werden. Das Vorhandensein von Hämosiderin-be-ladenen Makrophagen in BAL-Flüssigkeit ist für eine DAH diagnostisch nicht entscheidend, kann aber die Diagnose unterstützen.

Es ist oft sehr schwierig, eine DAH von IPS und der ES-Form der Atemnot (PERDS) zu un-terscheiden. Ein IPS tritt häufiger bei einer allo-HSZT nach dem Engraftment auf, spricht nicht auf Kortikosteroide an und ist eher progressiver Natur. Bei PERDS hat die Mehrzahl der Patien-ten keine BAL-Befunde, bei denen zunehmend mehr Blut nachgewiesen wird.

Berichten zufolge tritt der mittlere Beginn ei-ner DAH an Tag 24 nach der Transplantation und 6 Tage nach der Erholung der absoluten Neutro-philenzahl (ANC) auf.

10.8.5 Prävention

Eine Umkehrung einiger Risikofaktoren, z. B. Wahl der Konditionierungstherapie, kann möglich sein, ansonsten gibt es jedoch keine Prophylaxe.

10.8.6 Behandlung

Kortikosteroide, der Einsatz von Methylpred-nisolon mit langsamem Ausschleichen, gelten als Erstlinienbehandlung, auch wenn die Wirk-samkeit in Frage gestellt werden kann. Bei früh-zeitiger Diagnose und Behandlung mit Steroiden

kann häufig eine respiratorische Insuffizienz verhindert werden. Die nichtinvasive Beatmung kann die Mortalität verringern, obwohl die Mehr-heit der Patienten mit DAH eine mechanische Beatmung benötigt, und Sepsis und MOF/MOD führen bei einem Großteil der Patienten zum Tod (Rabe et al. 2010).

Andere pharmakologische Therapien sowie Plasmaaustausch wurden zur Behandlung einer DAH versucht. Durch die Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) konnte das Bluten vorübergehend gestoppt werden. Tra-nexamsäure oder der TNF α -Inhibitor Etanercept wurde zusätzlich zu Kortikosteroiden angewen-det, sie erwiesen sich jedoch nicht als wirksam.

Es kann erforderlich sein, eine Transfusion von Thrombozyten und Erythrozyten vorzunehmen.

10.8.7 Pflegerische Aspekte

Patienten müssen häufig überwacht werden, um Lungensymptome frühzeitig zu erkennen. Atem-frequenz und Sättigung sollten zusammen mit der Temperatur und anderen Standarduntersuchungen beurteilt werden. Wenn Husten festgestellt wird, sollte dies dem Team und dem behandelnden Arzt gemeldet werden. Kulturen und Bluttests können notwendig sein, um eine Infektion auszuschlie-ßen. Die Kulturen sollten entsprechend den Sym-ptomen durchgeführt werden, es können jedoch Screening-Kulturen entnommen werden, um mög-licherweise eine okkulte Infektion nachzuweisen. Der Kreislaufstatus und die Flüssigkeitsbilanz des Patienten sollten durch die Überwachung von Puls, Blutdruck, Gewicht sowie Aufnahme und Ausscheidung kontrolliert werden.

Der Patient sollte angewiesen werden, alle Symptome zu melden, und wenn BAL und Lun-genbiopsie durchgeführt werden, ist die Informa-tion und Unterstützung des Patienten während des gesamten Verfahrens unerlässlich. Die Verabrei-chung von Transfusionen, Sauerstofftherapie und nichtinvasiver Beatmung sollte nach Anweisung erfolgen, und da Dyspnoe und andere Atembe-schwerden mit großer Angst assoziiert sind, ist die Unterstützung der Patienten, manchmal mit phar-makologischer Behandlung, entscheidend. Die richtige Lagerung zusammen mit Atemübungen unter Anwendung einer geeigneten Atemtechnik kann Beschwerden teilweise lindern.

Während einer hochdosierten Kortikostero-ridbehandlung sollte der Blutzucker überwacht

werden, und es ist wichtig, auf steroidbedingte Veränderungen der Stimmung des Patienten zu achten.

10.9 Transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA)

10.9.1 Definition

Die transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) ist eine zunehmend anerkannte Komplikation der hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) mit

hoher Morbidität und Mortalität (Young et al. 2021). Sie ist durch eine Triade aus Endothelzellaktivierung, Komplement-Dysregulation und mikrovaskulärer hämolytischer Anämie gekennzeichnet und hat das Potenzial, Endorgan-Dysfunktion, Multiorgandysfunktionssyndrom und Tod zu verursachen. Die klinischen Merkmale ähneln anderen Erkrankungen nach HSZT und verzögern die Diagnose.

10.9.2 Inzidenz

Die Inzidenz variiert mit den Kriterien, die zur TMA-Diagnose verwendet werden. In retrospektiven Daten liegt die Inzidenz bei etwa 4 % bei

Tabelle 10.11 TMA-Diagnosekriterien

	Konsensusdefinition für TMA des Toxizitätsausschusses des Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BBMT 2005) ^a	Definition der International Working Group für TMA (Haematologica 2007) ^b	Wahrscheinliche TMA (Transplantation 2010) ^c	Diagnosekriterien für TA-TMA (Blood Rev. 2015) ^d
				Gewebebiopsie zur Bestätigung der Mikroangiopathie oder Kriterien unten
1.	Peripherer Blutausschlag mit Erythrozytenfragmentierung und ≥ 2 Schistozyten pro Hauptgesichtsfeld	$> 4\%$ Schistozyten im peripheren Blut	$> 4\%$ Schistozyten im peripheren Blut	LDH über der oberen Normgrenze (ONG)
2.	Gleichzeitiger Anstieg der LD	Thrombozytopenie $< 50 \times 10^9/l$ oder Abnahme um 50% gegenüber Baseline	Gleichzeitiger Anstieg der LD	Proteinurie in der Zufallsanalyse mit ≥ 30 mg/dl
3.	Gleichzeitige Nierenfunktionsstörung (Verdopplung des Kreatinins im Serum gegenüber Baseline) und/oder neurologische Funktionsstörung ohne andere Erklärungen	Plötzliche und persistierende Zunahme der LD	Thrombozytopenie $< 50 \times 10^9/l$ oder Abnahme um 50% gegenüber Baseline	Hypertonie
4.	DAT und IAT negativ	Abnahme der Hgb-Konzentration oder Anstieg des Erythrozytentransfusionsbedarfs	DAT und IAT negativ	Thrombozytopenie $< 50 \times 10^9/l$ oder Abnahme um 50% gegenüber Baseline
5.		Abnahme des Haptoglobins im Serum	Abnahme des Haptoglobins im Serum	Hgb unter der unteren Normgrenze (UNG) oder Anämie mit Transfusionsbedarf
6.			Keine Koagulopathie	Schistozyten im peripheren Blut oder Mikroangiopathie in Gewebeprobe
7.				sC5b-9 über ONG
				1 + 2 + 3: Diagnose von TAM erwägen und sehr engmaschig überwachen
				2 + 7 : Vorliegen bei Diagnosestellung lässt ein schlechtes Ergebnis befürchten. Aktive Behandlung erwägen.

^a Ho et al. (2005)

^b Ruutu et al. (2007)

^c Cho et al. (2010)

^d Jodele et al. (2015)

auto-HSZT und 7 % bei allo-HSZT (Carreras 2012), während eine prospektive Studie eine Inzidenz von fast 40 % gezeigt hat (Jodele et al. 2015). Konditionierungsintensität, myeloablative (MAC) im Vergleich zu intensitätsreduziert, machte keinen Unterschied in der Inzidenz bei allo-HSZT. Der Goldstandard für die Diagnose von TA-TMA basiert auf charakteristischen histologischen Befunden, obwohl das Blutungsrisiko häufig eine Gewebediagnose ausschließt (Young et al. 2021).

10.9.3 Prognose

Wie bei vielen frühen Komplikationen der HSZT erhöht die sofortige Erkennung von frühen Symptomen mit frühzeitiger Diagnose und Intervention die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses. Bei Fällen einer leichten TMA, bei denen ein Calcineurin-Inhibitor (CNI), z. B. Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus, die Ursache ist, ist die Prognose im Allgemeinen gut, wenn der CNI abgesetzt werden kann. Wenn die TMA nicht mit der CNI-Behandlung zusammenhängt, ist die Prognose aufgrund des Fehlens wirksamer Behandlungsmöglichkeiten schlechter. Genaue Zahlen für die Mortalitätsrate sind schwer zu ermitteln, aber bei Patienten mit TMA und Multiorganbeteiligung könnte die Mortalität bis zu > 90 % betragen.

10.9.4 Risikofaktoren

Die Anwendung einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) in der Konditionierungstherapie, CNI, Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Infektionen (z. B. Zytomegalievirus (CMV) und Pilzinfektionen) und Transplantation von Spenden nicht verwandter Spender (insbesondere bei Inkompatibilität) gelten allesamt als Risikofaktoren oder Auslöser für eine TMA, wenngleich die berichteten Daten widersprüchlich sind (Nadir und Brenner 2012; Rosenthal 2016).

10.9.5 Diagnose

Die TMA setzt normalerweise zwischen einem und zwei Monaten nach der HSZT ein, kann aber sowohl früher als auch später auftreten.

Es werden mehrere leicht unterschiedliche Kriterien für die Diagnose einer TMA verwendet (Sahin et al. 2016). Siehe adaptierte Tabelle 10.11. Die Diagnose ist schwierig, kann aber mit einer Biopsie-Gewebeprobe bestätigt werden, obwohl dieser invasive Test bei einem schwerkranken HSZT-Empfänger nicht immer in Frage kommt. Die TMA weist klinische Ähnlichkeiten mit der idiopathischen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) auf, und es können Labortests auf den Von-Willebrand-Faktor-Regulator ADAMTS13 durchgeführt werden, um die Diagnose zu unterstützen. Bei der klassischen TTP besteht ein schwerer Mangel, während bei der TMA keine signifikante Abnahme von ADAMTS13 beobachtet wird (Graf und Stern 2012).

Eine renale TMA sollte vermutet werden, wenn der Patient höhere Dosen von Antihypertensiva benötigt, als unter Berücksichtigung der Situation und der begleitenden und/oder nephrotoxischen Medikation zu erwarten wäre. Ein Beispiel für eine Differenzialdiagnose ist die virusbedingte Nephropathie.

Symptome wie Tachykardie, Brustschmerz und Hypoxämie sollten den Verdacht einer Lungenbeteiligung und pulmonalen Hypertonie nahelegen. Die Diagnose kann durch den Befund einer Kardiomegalie im Röntgenthorax, eines Perikardergusses in der transthorakalen Echokardiographie und Bluttests gestützt werden.

Eine intestinale TMA zeigt dieselben Symptome wie eine akute GvHD (aGvHD), Abdominalschmerz, Durchfall, Erbrechen und gastrointestinale Blutungen. Die Symptome können auch mit einer infektiösen Kolitis verwechselt werden, aber bei TMA ist die Ursache der Blutung eine Ischämie im Darm aufgrund einer Mikroangiopathie. Neben den allgemeinen diagnostischen Kriterien wurden spezifische Kriterien für gastrointestinale TMA vorgeschlagen. Neben den klinischen Symptomen gehören Röntgenbefunde mit Anzeichen eines Ileus und einer dicken Schleimhautwand sowie eine Endoskopie mit Schleimhauterosionen und Blutungen zu den diagnostischen Kriterien für eine gastrointestinale TMA, aber das einzige definitive Diagnoseverfahren ist eine Gewebebiopsie.

Infolge einer generalisierten Gefäßverletzung bei einer TMA kann es zu einer Polyserositis mit Perikarderguss und Pleuraerguss und Aszites kommen. Sie kann leicht mit einer GvHD verwechselt werden; aber eine GvHD ist seltener mit mikroangiopathischer Anämie, Proteinurie

und Hypertonie assoziiert, wohingegen diese Symptome bei einer TMA häufig vorkommen.

10.9.6 Prävention

Es gibt keine spezifische Prophylaxe, daher ist eine sorgfältige Überwachung der klinischen Symptome erforderlich. Die CNI-Konzentration im Blut, die Laktatdehydrogenase (LD oder LDH) und das Kreatinin im Serum sollten engmaschig mittels Laboruntersuchungen überwacht werden, d. h. zwei- bis dreimal pro Woche. Zusätzliche Blutuntersuchungen mit peripherem Blutausschlag, Haptoglobinbestimmung und direkten und indirekten Antiglobulintests (DAT und IAT) sollten durchgeführt werden, wenn ein Anstieg der CNI-, LD- und Kreatininwerte beobachtet wird.

10.9.7 Behandlung

Es gibt derzeit keine etablierte Behandlung für TMA, aber es sollten immer unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Traditionell besteht der erste Schritt darin, die CNI-Behandlung abzubrechen, obwohl die Evidenz für diese Maßnahme gering ist. Es ist auch wichtig, Infektionen, GvHD und Hypertonie zu behandeln. Die Umstellung auf eine andere GvHD-Prophylaxe und die Anwendung antimikrobieller Medikamente sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung basieren, bei der beispielsweise die Nephrotoxizität in Betracht gezogen wird. Die Gabe von Diuretika kann zur Behandlung von Flüssigkeits- und Natriumretention aufgrund einer Steroidbehandlung erforderlich sein. Zudem können Vasodilatoren und Renin-Angiotensin-Antagonisten zur Behandlung einer Hypertonie eingesetzt werden.

Es wird empfohlen, die Thrombozytentransfusion bei mikroangiopathischen Erkrankungen einzuschränken, aber dies ist oft aufgrund der Notwendigkeit, Blutungskomplikationen zu verhindern, unmöglich.

Eine mögliche Behandlung für TMA ist Eculizumab. Eculizumab stoppt die komplementaktivierende Kaskade und verhindert die Bildung von C5b-9. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der intravaskulären Hämolyse. Eculizumab hat sich bei frühzeitigem Einsatz nach der Diagnose als wirksam erwiesen (Jodele et al. 2015). Die Überwachung der Wirkung durch die Beobachtung der Serumkonzentration ist wichtig, und Dosisanpassungen können erforderlich sein, um

die gewünschten therapeutischen Werte und Wirkungen zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

In einer kleinen Anzahl von Fällen wurde über eine erfolgreiche Behandlung mit Rituximab und anderen monoklonalen Antikörpern berichtet.

Es wurden auch Behandlungsversuche mit Defibrotid in der gleichen Dosierung unternommen, wie für die Behandlung des schweren sinusoidalen Obstruktionssyndroms/der Lebervenenverschlusskrankheit (SOS/VOD) zugelassen, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen.

Es gab auch Versuche mit einem therapeutischen Plasmaaustausch (Therapeutic Plasma Exchange, TPE) aufgrund der klinischen Ähnlichkeiten zwischen TMA und TTP. TTP lässt sich erfolgreich mit TPE behandeln, doch für TMA wird es aufgrund schlechter Ansprechraten nicht empfohlen.

10.9.8 Pflegerische Aspekte

Sorgfältige Untersuchungen erleichtern die frühzeitige Diagnose oder den Ausschluss einer TMA und verbessern so das Ergebnis. Die engmaschige Überwachung der Vitalzeichen und das Achten auf Veränderungen oder Trends sind Standard. Ebenso wichtig ist es, die Flüssigkeitsbilanz und das Gewicht im Auge zu behalten. Bei erwachsenen Patienten sollte der Blutdruck unter 140/90 gehalten werden (Jodele et al. 2015). Der Urin des Patienten sollte auf Proteinurie überwacht und der Patient darüber aufgeklärt werden, auf welche auffälligen Befunde und Symptome zu achten ist, und angehalten werden, das Personal über jegliche Beschwerden einschließlich Anzeichen von gastrointestinalen Blutungen zu informieren. Wenn invasive Tests wie Biopsien durchgeführt werden sollen, ist eine ordnungsgemäße Vorbereitung und Unterstützung unerlässlich.

Wenn eine pharmakologische Behandlung mit Eculizumab begonnen wird, muss die Serumkonzentration überwacht werden. Die Behandlung mit Rituximab und Defibrotid sollte wie verordnet verabreicht werden, und der Patient sollte entsprechend auf Wirkungen und Nebenwirkungen überwacht werden.

Da es nach der Entlassung aus der Transplantationsstation zum Auftreten einer TMA kommen kann, ist es wichtig, auch im ambulanten Setting auf Symptome zu achten und diese Diagnose zu erwägen.

Danksagung Nordic Oral Care in Cancer Group, United Kingdom Oral Management in Cancer Group, European Oral Care in Cancer Group.

Referenzen

- Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1364–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-7920C>. Originally Published in Press as on September 25, 2002.
- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest*. 2012;141(2):442–50. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2889>.
- 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. Emerging evidence of the pathology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21:3233–41.
- Bonifazi F, Barbato F, Ravaoli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, Cavo M, Colecchia A. Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00489>. PMID: 32318059; PMCID: PMC7147118.
- British Dental Health Foundation. 2021. <https://www.dentalhealth.org/tell-me-about/topic/caring-for-teeth>. Accessed 22 Apr 2022.
- Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168:481–91. <https://doi.org/10.1111/bjh.13215>. First published online 17 November 2014.
- Cesaro S. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction. In: Carreras, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1407–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.022>.
- Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2013;144(6):1913–22. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>.
- Chien JW, et al. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(5):429–35.
- Cho BS, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010;90(8):918–26.
- Corbacioglu S, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1301–9.
- Corbacioglu S, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:138–45.
- Cornell RF, et al. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2061–8.
- Daniels R, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J*. 2011;28:507–12. E-pub 2011, October 29.
- de Padua SL. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010;95:1183–90.
- deLeve LD, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729–64.
- Diab M, et al. Major pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(3):259–70.
- Dignan FL, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;163:444–57.
- Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 1982;20:256–8.
- Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:11–8.
- Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. *J Dent*. 2013;41(12):1281–9.
- Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35:385–97.
- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan MT, et al. 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 Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Support Care*. 2014;23(1):223–36.
- Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. 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;23:223–36.
- Elbahlawan L, et al. A critical care and transplantation-based approach to acute respiratory failure after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:617–26.
- E-learning package Sepsis and Sepsis Six. <http://sonet.nottingham.ac.uk/>. Accessed online 11 Sep 2017.
- European Society for Medical Oncology. Immunotherapy-related side effects and their management: an ESMO guide for patients. esmo.org; 2017.
- Graf L, Stern M. Acute phase after hematopoietic stem cell transplantation - bleeding and thrombotic complications 2012. *Hamostaseologie*. 2012;32(1):56–62.
- Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One*. 2014;9:e91733.
- Hannen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical

- practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO guidelines committee. *Ann Oncol.* 2017;1(28):119–42.
- Hassan M, Ljungman P. *Cytostatika*. Stockholm: Liber; 2003.
- Ho VT, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:571–5.
- Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2021;114:109–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03120-y>.
- Jodele S, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015;29(3):191–204.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44:778–83.
- Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig.* 2014;34:895–904.
- Kee PPL, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Inf Dis J.* 2016;35(8):846–50.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. 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;120(10):1453–61.
- Leung AYH, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:929–37.
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trotter B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(11):1432–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.162>. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168069; PMCID: PMC5343753.
- Maiolino A, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:393–7.
- Majhail NS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1038–46.
- Martino R. Other life-threatening infections. In: Carrera, et al., editors. *EBMT handbook*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology.* 1984;4:116–22.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver and multi organ failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:255–67.
- Mesna Summary of Product Characteristics (SPC) [in Swedish]. <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19900208000063&type=product>. Accessed online 11 Sep 2017.
- Mikulska M. Infection control and isolation procedures. In: Carrera, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Mohty M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(5):781–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52>. Published online 23 March 2015.
- Mohty M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *BMT.* 2016;51:906–12. Published online 2016, May 16.
- Nadir Y, Brenner B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev.* 2012;26:183–7.
- National Cancer Institute (US). Oral mucositis chemoradiotherapy and hematopoiesis stem cell transplantation patients management of mucositis. 2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/>. Accessed online 3 Apr 2016.
- NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=695987>. Accessed 10 Oct 2022.
- Nesher L, et al. Utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with indwelling central venous catheters at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control.* 2014;42:1084–8.
- Panoskaltis-Mortari A, et al. American Thoracic Society Committee on idiopathic pneumonia syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1262–79.
- Park MS. Diffuse alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis.* 2013;74:151–62.
- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v139–51.
- Quinn B, Botti S, Kurstjens M, et al. *European oral care in cancer group: oral care guidance and support: first edition*; 2016.
- Quinn B, Kelly S, Harding J (2019) *Oral care in the cancer setting*. Dentistry. <https://dentistry.co.uk/2019/07/24/oral-care-cancer-setting/>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Campbell F, Fulmann L, et al. Oral care of patients in the cancer setting. *Cancer Nurs Pract.* 2020;19(5):35–42. <https://journals.rcni.com/cancer-nursing-practice/cpd/oral-care-of-patients-in-the-cancer-setting-cnp.2020.e1706/print/abs>. Accessed 22 Apr 2022.

- Quinn B, Berthelsen A, Brandt L, Wallhult E. Oral care support and guidance in cancer (Nordic countries). 1st ed. 2021. <http://www.eoccc.co.uk/wp-content/uploads/2022/03/Nordic-Oral-Care-Guidance-November-2021-English-V.pdf>. Accessed 22 Apr 2022.
- Rabe C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care*. 2010;25:230–5.
- Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
- Richardson PG, et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(1):123–36.
- Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med*. 2016;7:181–6.
- Rovira M, et al. Chapter 12: Infections after HSCT. In: EBMT-ESH handbook. Berlin: Springer Open; 2012. p. 196–215.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 2019. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
- Ruutu T, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international working group. *Haematologica*. 2007;92:95–100.
- Sahin U, et al. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;107:149–55.
- Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008829.
- Savva-Bordalo J, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1095–8.
- Schorr CA, et al. Severe sepsis and septic shock management and performance improvement. *Virulence*. 2014;5(1):226–35.
- Shorrer MC, Woo SB, Treister NS. Oral graft versus host disease. *Dent Clin N Am*. 2014;58(2):351–68.
- Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of non-infectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(3):143–57.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:893–8.
- Swedish “Pro Sepsis” Programme Group Sepsis. Care Program Severe Sepsis and Septic Shock – Early identification and initial intervention [För Svenska Infektionsläkarföreningen “Pro Sepsis” Programgrupp Sepsis. Vårdprogram svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Reviderat oktober 2015] 2015 edition; 2015.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18(3):349–54.
- Toubert A. Chapter 14. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. In: EBMT-ESH handbook on haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed. Genova: Forum Service Editore; 2012. p. 235–47.
- Umbro I, et al. Possible antiviral effect of ciprofloxacin treatment on polyomavirus BK replication and analysis of non-coding control region sequences. *Virology*. 2013;10:274.
- Wallhult E, et al. Management of veno-occlusive disease: the multidisciplinary approach to care. *Eur J Haematol*. 2017;98:322–9.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. London: Tricord; 2011.
- Wu J, Fu HX, He Y, et al. Risk factors and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:2097–107. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01293-y>.
- Yanik GA, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (Etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:858–64.
- Yeoung-Hau HL, Syed AA. Brain teaser: encephalopathy after stem cell transplantation. *Am J Med*. 2014;127(4):281–3.
- Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1805–17. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01283-0>.
- Zhu K-E, et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2008;81:461–6.

Open Access Dieses Kapitel ist gemäß den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die Originalautor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitgestellt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Supportivtherapie

11

S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen und W. J. A. Quak

Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten vor, während und nach einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) ist sehr komplex. Dieses Kapitel befasst sich mit der unterstützenden Behandlung nach einer HSZT.

Beurteilungsinstrumente sind ein wichtiger Bestandteil der pflegerischen Praxis und zur Erbringung einer patientenorientierten Pflege sowie deren Planung unentbehrlich. Die Versorgung bei einer HSZT muss geplant, umgesetzt und beurteilt werden, und sie wird maßgeblich von der Zusammenarbeit des gesamten multidisziplinären Gesundheitsteams getragen.

Mit der unterstützenden Behandlung nach einer HSZT wollen wir letztendlich die Lebensqualität unserer Patienten in der Posttransplantationsphase verbessern.

Eine unterstützende Behandlung geht über das Symptommanagement hinaus, sie umfasst soziale, psychologische und spirituelle

Betreuung. Die Bedürfnisse des Patienten sind multifaktoriell und können komplex sein, denn es müssen mehrere Probleme gleichzeitig berücksichtigt und mehrere Disziplinen einbezogen werden.

Während der gesamten unterstützenden pflegerischen Betreuung ist unsere klinische Kompetenz entscheidend und wird durch Erfahrung, Wissen und Sensibilität ergänzt.

Schlüsselwörter

Unterstützende Behandlung · Beurteilung · Frühwarn-Scores · Mundpflege · Ernährung · Nichtärztliche Gesundheitsberufe · Transfusion · Physiotherapie · Spirituelle Betreuung · Ergänzende Therapien · Musik · Berührung · Massage · Pädiatrie

11.1 Pflegerische Beurteilung

Eine hochspezialisierte und komplexe pflegerische Betreuung ist für die krankheits- und behandlungsbezogenen Gesundheitsprobleme von Patienten mit hämatologischen Diagnosen unerlässlich (Kluin-Nelemans und Tanasale-Huisman 2013). Es gibt in der Hämatologie vielfältige Diagnosen, sie gehen aber im Allgemeinen mit spezifischen Symptomen einher. Hämatologische Erkrankungen lassen sich grob in bösartige und nicht bösartige hämatologische Erkrankungen einteilen. Die hämatologische Grunderkrankung und die kumulativen Wirkungen der vorherigen Therapie können den Grad und die Bandbreite der Nebenwirkungen und Symptome beeinflussen, die nach der HSZT-Konditionierungstherapie auftreten. Diese Wirkungen können sich als körperliche Beschwerden wie Ermüdung (Fatigue), Fieber, Infektionen und Blutungen manifestieren und zu einer komplexen Erkrankung führen, die eine spezielle Versorgung und Behandlung erfordert. Es treten häufig psychische

S. J. van der Linden (✉) · M. E. G. Harinck · I. Schlösser · V. Verkerk · M. van Bohemen · A. M. Rusman-Vergunst · J. C. Veldhuijzen · W. J. A. Quak
Erasmus MC, Rotterdam, Niederlande
E-Mail: s.vanderlinden@erasmusmc.nl; m.harinck@erasmusmc.nl; h.schlösser@erasmusmc.nl; v.verkerk@erasmusmc.nl; m.vanbohemen@erasmusmc.nl; a.vergunst@erasmusmc.nl; j.c.veldhuijzen@erasmusmc.nl; W.quak@erasmusmc.nl

H. T. Speksnijder
Rotterdam University of Applied Sciences,
Rotterdam, Niederlande
E-Mail: h.t.speksnijder@erasmusmc.nl

T. Schröder
Helsinki University Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finnland
E-Mail: Teija.Schroder@hus.fi

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_11

Probleme auf, die sich oft als leichte Angst und Depressionen und seltener als Merkmale eines signifikanten Traumas manifestieren. Dank ihrer Schlüsselrolle im multidisziplinären Team sind Pflegefachpersonen gut in der Lage, mit der Krankheit oder Therapie verbundene Symptome in einem frühen Stadium zu identifizieren und zu beurteilen. HSZT-Pflegefachpersonen verfügen über umfassende Kenntnisse, die zur Optimierung der Behandlung beitragen. Die Beurteilung wird häufig durchgeführt, um der dynamischen Natur und dem sich schnell ändernden klinischen Bild Rechnung zu tragen, und berücksichtigt die Vitalzeichen, Blutwerte und Symptome des Patienten sowie das Wissen über den Ausgangszustand der körperlichen Funktionen. Durch die Berücksichtigung der medizinischen und sozialen Vorgeschichte des Patienten können wir unsere Sensibilität für Probleme, die in der Versorgung möglicherweise auftreten können, schärfen. Das Verständnis und die Aufnahme von Informationen, die aus diesen Quellen abgeleitet werden, ermöglichen in Verbindung mit standardisierten Bewertungstools und Instrumenten eine messbare und objektive Versorgung.

11.2 Schmerzbeurteilung

Bei bestimmten hämatologischen Erkrankungen, wie Lymphom oder multiplem Myelom, leiden die Patienten an Schmerzen als Folge der Kompression der Lymphknoten oder der Knochenzerstörung. In einigen Fällen sagen die Patienten ihren behandelnden Ärzten mitunter nichts von Schmerzsymptomen, weil diese als schlechtes Ansprechen auf die Behandlung interpretiert werden könnten. Es ist unerlässlich, sowohl verbale als auch nonverbale Anzeichen von Schmerzen zu bedenken, um eine umfassende Beurteilung durchzuführen.

Die Pflegefachperson am Patientenbett befindet sich in einer guten Position, um ihren Patienten zu beurteilen und ihm die Bedeutung einer angemessenen Schmerzbehandlung mit pharmakologischen und unterstützenden Maßnahmen zu erklären. Ein Patient mit besserem Wohlbefinden, wird die Behandlung besser vertragen und besser erleben.

Im HSZT-Setting treten Schmerzen am häufigsten als Folge einer Mukositis auf, aber die Patienten berichten auch von anderen Schmerzen wie Knochenschmerzen in Verbindung mit GCSF, durchfallbedingte Bauchschmerzen oder

allgemeine Beschwerden durch Flüssigkeitsansammlung.

Nicht alle berichteten Schmerzsymptome oder Beschwerden werden auf die gleiche Weise behandelt. Unsere Erklärung der möglichen Ursache der Schmerzen und der Behandlung ist maßgeblich dafür, was die Patienten von der Analgesie und anderen unterstützenden Interventionen erwarten. Wir sollten unsere Patienten über die häufigen Nebenwirkungen der Analgesie wie Benommenheit und Obstipation und über Möglichkeiten zur Verringerung dieser Wirkungen informieren.

Bei der Beurteilung von Schmerzen sollte ein standardisiertes Tool angewendet werden, um von Patient zu Patient aber auch zwischen den Beurteilungen eine Einheitlichkeit sicherzustellen. Eine umfassende Beurteilung der Schmerzen, der Lokalisation, der Merkmale, des Beginns, der Dauer, der Häufigkeit, des Schweregrads der Schmerzen sowie der Faktoren, die eine Verschlimmerung bzw. Linderung bewirken, sollte einbezogen werden. Diese Beurteilung sollte auch die nonverbalen Reaktionen des Patienten wie Gesichtsausdruck, Blässe, Sprechtempo, Körperhaltung usw. sowie seine Vitalzeichen mit einbeziehen.

Laut Kluin-Nelemans und Tanasale-Huisman (2013) kann eine Pflegefachperson den Patienten Informationen und Tipps und Tricks auf dem Gebiet der Schmerzlinderung geben:

- Prüfen Sie, wie stark die Schmerzen bei der Ausführung täglicher Aktivitäten (Aufstehen, Duschen gehen oder Anziehen) sind. Die Verwendung einer Schmerzskala kann Einblick in das Ausmaß der Schmerzen des Patienten geben. Fragen Sie den Patienten, wie er die Schmerzen auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (maximale Schmerzen) bewertet. Wenn eine Analgesie durchgeführt wird, können Sie die Wirkung überwachen, indem Sie den Schmerzscore erneut ermitteln.
- Eine analgetische Vorbehandlung vor Beginn der täglichen Routine wäre zu erwägen, damit der Patient sich ohne Unterstützung oder mit weniger Beschwerden bewegen kann.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) *sollten einem HSZT-Patienten nicht* verschrieben werden. Diese können eine verminderte Funktion der Thrombozyten und Nierenschäden verursachen und die Überwachung von Infektionen erschweren.
- Wenn der Patient über einen längeren Zeitraum immobil ist, können die Schmerzen zunehmen.

Die Pflegefachperson sollte das Dekubitusrisiko beurteilen und eventuell eine Dekubitusmatratze und/oder ein Gekissen vorschlagen, um den Komfort zu erhöhen und die Verschlechterung des Dekubitus zu reduzieren.

- Neben der medikamentösen Schmerzlinderung kann auch eine komplementäre Behandlung zur Schmerzlinderung angeboten werden: Kälte-Wärme-Packungen, Entspannung durch Musiktherapie, Ablenkung oder sanfte Massagen (sofern bei niedrigen Thrombozytenwerten möglich).

11.3 Die Rolle der Frühwarn-Scores

11.3.1 Frühwarn-Scores bei Erwachsenen

Die Beobachtung der Vitalzeichen ist eine entscheidende Aufgabe in der Versorgung eines HSZT-Patienten. Der Zustand des Patienten kann sich durch die Behandlung und die Erkrankung in kurzer Zeit dramatisch verändern. Verschiedene Messgeräte ermöglichen uns die Überwachung der Vitalfunktionen. Frühwarn-Scores werden als Vorhersagemodell für unerwünschte Ereignisse verwendet. Wenn ein Patient Anzeichen einer Verschlechterung zeigt, sollte der Frühwarn-Score diese identifizieren und die Pflegefachperson warnen (Morgan et al. 1997). Der modifizierte Frühwarn-Score (*Modified Early Warning Score*, MEWS), eines der am häufigsten verwendeten Modelle (Subbe et al. 2001), zeigt auf, wenn Werte der Vitalfunktionen abweichen und wann eine Intervention erforderlich ist.

Der MEWS (Subbe et al. 2001) bewertet verschiedene Items (Tabelle 11.1):

- Herzfrequenz
- Blutdruck (systolisch)
- Atemfrequenz
- Temperatur

- Vigilanz (AVPU-Score)

Eine verminderte Urinproduktion, $\text{SaO}_2 < 90\%$ bei adäquater O_2 -Therapie sowie die Sensibilität der Pflegefachperson, das „Bauchgefühl“, verleihen einem vorliegenden Score noch mehr Gewicht (Ludikhuizen et al. 2012). Bei mäßig erhöhtem Score ist es ratsam, die Vitalzeichen häufiger zu überwachen und die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt zu informieren. Wenn der Score steigt, ist eine kontinuierliche Überwachung erforderlich, und eine Beurteilung durch ein medizinisches Notfallteam sollte angefordert werden. Derartige Teams sind in den meisten HSZT-Zentren verfügbar und bestehen in der Regel aus einer Ärztin/einem Arzt und einer Fachpflegekraft für Intensivpflege/Notfallpflege. Im Vergleich zum herkömmlichen MEWS wurde ein MEWS-SF-Score untersucht, der eine Verschlechterung bei Patienten mit hämatologischen bösartigen Erkrankungen noch besser identifizieren soll. In den MEWS-SF wurde das $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (SF)-Verhältnis aufgenommen, um den Oxygenierungsindex als Hinweis auf die Lungenfunktion zu identifizieren (Lee et al. 2020).

Standardisierte, strukturierte Kommunikationstechniken können den Pflegefachpersonen helfen, einen adäquaten und klaren Überblick über den aktuellen Zustand eines Patienten zu geben (Dayton und Henriksen 2007). Das SBAR (Situation, Background [Hintergrund], Assessment [Einschätzung], Recommendation [Empfehlung])-Schema ist die bekannteste Technik, die im Gesundheitswesen eingesetzt wird (Riesenberg et al. 2009). In einer kürzlich durchgeführten systematischen Übersichtsarbeit (Lo et al. 2021) hatte die gemessene Verbesserung der Kommunikation unter Verwendung des SBAR-Schemas im klinischen Umfeld jedoch geringe bis mäßige Auswirkungen. Wenn SBAR zusammen mit mehrdimensionalen Interventionen wie Frühwarn-Scores oder Reaktionssystemen verwendet wurde, gab es messbare Verbesserungen der Patientenergebnisse.

Tabelle 11.1 Modifizierter Frühwarn-Score (MEWS)

Score	3	2	1	0	1	2	3
Systolischer Blutdruck (mmHg)	< 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
Herzfrequenz (bpm)		< 40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥ 130
Atemfrequenz (AZ/min)		< 9		9–14	15–20	21–29	≥ 30
Temperatur (°C)		< 35		35–38,4		≥ 38,5	
AVPU-Score				Wach	Reagiert auf Stimme	Reagiert auf Schmerzen	Nicht ansprechbar

Subbe (2001)

11.3.2 HSZT und Intensivmedizin

Die Ergebnisse von HSZT-Patienten wurden in den letzten Jahrzehnten aufgrund neuer Therapien und Verbesserungen in der unterstützenden Behandlung deutlich verbessert (Saillard et al. 2016). Eine Aufnahme auf die Intensivstation ist manchmal notwendig, wenn nach einer HSZT lebensbedrohliche Situationen auftreten.

Es kann u. a. folgende Gründe für eine Aufnahme geben:

- respiratorische Insuffizienz als Folge einer Infektion
- Sepsis, die Intensivmaßnahmen erfordert
- Multi-Organ-Versagen
- Nierenfunktionsstörung
- Komplikationen wie Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener Stammzellentransplantation

Die Behandlung auf der Intensivstation besteht aus Folgendem:

- mechanischer Beatmung
- Unterstützung der Vitalfunktionen
- Behandlung der Sepsis/des septischen Schocks
- Fortsetzung der Chemotherapie

Sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitüberleben kritisch kranker HSZT-Patienten hat sich in den letzten Jahren signifikant verbessert (Lueck et al. 2018; Netters et al. 2010; Ven van der et al. 2009). Wenn ein hämatologischer Patient früh in seinem Verlauf auf die Intensivstation aufgenommen wird, hat er bessere Überlebenschancen (Peigne et al. 2009). Eine frühzeitige Aufnahme reduziert weitere Organdysfunktionen und erhöht die Wahrscheinlichkeit der Umkehr eines bestehenden Organversagens durch rechtzeitige und angemessene Organunterstützung. Der modifizierte Frühwarnscore (MEWS) kann zu dieser Früherkennung und einer raschen Überweisung auf die Intensivstation beitragen.

Wenn es dem Patienten so gut geht, dass eine Rückkehr auf die HSZT-Station möglich ist, kann eine solche Verlegung Furcht auslösen. Dies kann passieren, weil die kontinuierliche Überwachung der Vitalfunktionen eingestellt wird und sich das Umfeld deutlich von dem in der Intensivpflege unterscheidet. Der Patient kann unter Stress und Ängsten leiden und soll-

te auf der Intensivstation auf die Verlegung auf die HSZT-Einheit vorbereitet werden, wobei die psychologische Wirkung einer Verlegung sowohl auf den Patienten als auch auf die Familie zu berücksichtigen ist (Coyle 2001).

11.3.3 Frühwarnscores im pädiatrischen Setting

Wie von Agulnik et al. (2016), angemerkt, handelt es sich bei hospitalisierten onkologischen und HSZT-Patienten um eine Hochrisiko-Population, in der eine klinische Verschlechterung häufig einen ungeplanten PICU-Transfer erfordert und hohe Mortalitätsraten verursacht. Komplikationen bei diesen Patienten, wie Sepsis und respiratorische Insuffizienz, sind bei früherer Identifizierung und Behandlung bekanntermaßen mit besseren Ergebnissen verbunden.

Es ist wichtig, die normalen Vitalzeichen bei Kindern verschiedenen Alters zu kennen. Sie bilden die Grundlage für die Erkennung von Frühwarnzeichen bei Kindern. Der jeweilige PEWS-Score als Bewertungsinstrument hat das Potenzial, den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern zu quantifizieren (Murray et al. 2015).

Bezugnehmend auf Agulnik et al. (2016) wurde PEWS in vielen pädiatrischen Einrichtungen implementiert. Ihre Studie weist die Validität des PEWS-Tools für die Identifizierung von pädiatrischen Onkologie- und HSZT-Patienten nach, die einen ungeplanten PICU-Transfer benötigen. In einer kürzlich durchgeführten Studie kam man zu dem Schluss, dass es bei hospitalisierten pädiatrischen Hämatologie-Onkologie- und Post-HZT-Patienten häufig zu einer Verschlechterung kommt, die zu einer hohen Mortalität führt (Agulnik et al. 2022). Einer kritischen Verschlechterung geht eine lange Phase abnormer Vitalzeichen voraus. Dies impliziert die Verwendung der PEWS-Scores zur frühen Vorhersage einer kritischen Verschlechterung.

Der jeweilige PEWS-Score als Bewertungsinstrument kann bei Kindern potenziell den Schweregrad der Erkrankung quantifizieren. Man hofft, dass dadurch Patienten mit einem Risiko für eine klinische Verschlechterung frühzeitig identifiziert werden können und durch eine sofortige Intervention eine Verlegung in eine höhere Versorgungsstufe vermieden werden kann (Murray et al. 2015).



Abb. 11.1 Handdynamometer

11.4 Einschätzung des Ernährungszustandes

Das universelle Screening-Tool für Mangelernährung (*Malnutrition Universal Screening Tool*, MUST) ist ein validiertes Screening-Instrument zur Erkennung und Behandlung einer Mangelernährung (Elia 2003). Das MUST-Formular muss bei der Aufnahme genau ausgefüllt werden, Körperlänge/-größe, Gewicht und Gewichtsverlust sind anzugeben, ebenso ob der Patient mehrere Tage lang keine Nahrung zu sich genommen hat.

Die Nahrungsaufnahme eines HSZT-Patienten ist während und nach der Konditionierungstherapie oft reduziert, dies wird jedoch zum Zeitpunkt der Aufnahme häufig nicht berücksichtigt.

Manchmal ist der Gewichtsverlust aufgrund von Flüssigkeitszunahme schwer festzustellen. Mit herkömmlichen Methoden lässt sich nicht immer feststellen, welchen Anteil des Gewichtsverlusts Muskel- bzw. Fettgewebe ausmachen.

Messinstrumente mit deren Hilfe man Informationen über Muskelfunktion und Muskelmasse erhalten kann, sind das Handgriff-Dynamometer und die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA).

Zur Messung der maximalen Griffstärke kann das Handgriff-Dynamometer (siehe Abb. 11.1) verwendet werden. Die maximale Griffstärke der Hand liefert einen guten Anhaltspunkt für die periphere Muskelfunktion und hängt mit der Gesamt-Muskelmasse im Körper zusammen.



Abb. 11.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)



Abb. 11.3 BIA-Messung. (Fotoquelle <http://www.nutritionalassessment.azm.nl/algorithmena/onderzoek/lichaamssamenstelling/bia.htm>)

Die Griffstärke hängt von Alter und Geschlecht ab. Sie kann auch durch andere Faktoren, wie Krankheiten, beeinflusst werden. Durch mehrere Messungen der Griffstärke im Verlauf der Behandlung lässt sich feststellen, ob die Muskelfunktion des Patienten zu- oder abnimmt (Norman et al. 2011).

Eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (siehe Abb. 11.2 und 11.3) ist ein Werkzeug, das den Widerstand misst, den der Körper einem Wechselstrom mit 50 kHz entgegenbringt (Ursula 2004). Die fettfreie Masse wird mit Hilfe einer Formel berechnet, die den Widerstand, die Länge, das Gewicht, das Geschlecht und das Alter einbezieht. Mit dieser Messung können wir beurteilen, ob ein Patient mit Gewichtsverlust Muskelmasse und/oder Fettmasse verloren hat. Die Bestimmung der fettfreien Masse mittels BIA ist nicht zuverlässig, wenn ein abnormer Hydratationsstatus vorliegt (Kylea et al. 2004).

11.5 Die Rolle der nichtärztlichen Gesundheitsberufe

Bei der Versorgung des HSZT-Patienten ist die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen unterstützenden Disziplinen von großer Bedeutung. Dabei ist nicht nur die ärztliche und pflegerische Betreuung unerlässlich, auch körperliche, geistig-seelische und psychosoziale Betreuung sind notwendig, um die Genesung des Patienten zu ermöglichen. Nichtärztliche Gesundheitsberufe (*Allied Health Professionals*, AHP) sind wichtige Mitglieder des multidisziplinären Teams (MDT) und umfassen:

- Diätassistenten
- Physiotherapeuten
- Ergotherapeuten
- Pflegefachpersonen für Gewebektivität oder Wundpflege
- Pain Nurses oder Schmerzspezialisten
- Spirituelle Betreuung
- Sozialarbeiter
- Berater/Psychologen
- Beratende psychiatrische Pflegefachpersonen (Consultative Psychiatric Nurses, CPN)
- Psychiater

11.6 Grundsätze der Ernährungsunterstützung

Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, erhalten eine intensive Chemotherapie, manchmal in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung (TBI), was ihr Risiko für Gewichtsverlust und Mangelernährung erhöht. Darüber hinaus können einige Empfänger bereits vor der Transplantation als Folge der Induktionstherapie oder einer Infektion unterernährt sein und es besteht das Risiko einer weiteren signifikanten Mangelernährung während und nach der Transplantation.

11.6.1 Ernährungsprobleme bei intensiver Chemotherapie

11.6.1.1 Verringerte Infektionsabwehr

Nach intensiver Chemotherapie hat der Patient eine verminderte Toleranz aufgrund von Neutropenie und/oder erhöhter intestinaler Permeabilität. Bei der Neutropenie sinkt die Zahl der Leukozyten deutlich ab, was zu einer sogenannten Aplasie mit erhöhtem Infektionsrisiko führt.

Der Patient ist neutropenisch, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten (Untergruppe der Leukozyten) weniger als $0,5 \times 10^9/l$ beträgt. Eine erhöhte Permeabilität der Darmwand wird durch eine intensive Chemotherapie verursacht, die die Magen-Darm-Schleimhaut schädigt. Dadurch können pathogene Bakterien (Körperbakterien oder Bakterien aus der Nahrung) in den Blutkreislauf gelangen (Sepsis oder Blutvergiftung). Der Patient hat aufgrund der geschwächten Abwehr ein erhöhtes Infektionsrisiko. Wenn erwartet wird, dass der Patient länger als 7–10 Tage nach der Chemotherapie an einer Neutropenie leidet, kann aufgrund des hohen Infektionsrisikos eine antimikrobielle Prophylaxe verabreicht werden. In einigen Zentren kann der Patient diese Prophylaxe (*Selektive Darmdekontamination*, SDD) zum Zeitpunkt der Konditionierungstherapie beginnen. Diese spezifischen Antibiotika entfernen selektiv die patienteneigene aerobe, potenziell pathogene Darmflora (Bouakline et al. 2014).

Um Lebensmittel-vermittelte Infektionen zu verhindern, werden die Richtlinien der „Hygiene Nutrition Directive“ bzw. die Grundsätze einer „neutropenischen Diät“ oder „keimarmen Ernährung“ umgesetzt (Sonbol et al. 2019). Diese Richtlinien werden in der Regel vom Beginn der Konditionierungstherapie bis zum Absetzen der SDD oder bis zur Neutrophilenerholung befolgt. Die „Hygiene Nutrition Directive“ wurde von der „National Consultation Dietitian Hematology and Stem Cell Transplantation“ in den Niederlanden verfasst und bildet die Grundlage für alle Krankenhäuser in den Niederlanden. Es gibt geringfügige Unterschiede zwischen einzelnen Krankenhäusern (LODHS 2020).

11.6.1.2 Nahrungsmittelaversion, Geschmacks- und Geruchsveränderungen und schlechter Geschmack im Mund

Eine intensive Chemotherapie sowie andere Medikamente wie Antibiotika und Antimykotika beeinträchtigen den Geschmacks- und Geruchssinn. Auch die Krankheit selbst kann den Geschmack beeinflussen. Dabei kann der Geschmack vermindert und/oder die Wahrnehmung aller Aromen und Gerüche übersteigert sein. Aversionen gegen bestimmte Nahrungsmittel, ein übersteigertes Geschmacksempfinden oder ein schlechter Geschmack (nach Metall, Pappe oder Sand) werden häufig berichtet. Manchmal

stimmt die Geschmackswahrnehmung nicht mit dem Geschmacksgedächtnis überein. Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf Gerüche oder stellen fest, dass viele Nahrungsmittel oder Produkte wie Parfüm oder Reinigungsmittel unangenehm riechen.

11.6.1.3 Übelkeit und Erbrechen

Eine zytotoxische Behandlung ist häufig mit Beschwerden über Übelkeit und Erbrechen verbunden. Medikamente zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen (Antiemetika) und Infusionen zur Flüssigkeitszufuhr werden verabreicht und häufig angepasst. Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie können akut auftreten (4–24 h) und oft schwerwiegend sein. Die Symptome können auch später auftreten (2 oder mehrere Tage bis manchmal einige Wochen nach der Chemotherapie) (Hesketh et al. 2018). Es besteht in der Regel kein Zusammenhang zwischen Erbrechen und der Art der verwendeten Ernährung. Da der Patient mehrere Chemotherapiezyklen durchläuft, kann es zu antizipatorischem Erbrechen kommen. In diesem Fall tritt Erbrechen vor der Behandlung als Reaktion auf frühere Chemotherapien auf und wird durch Erinnerung, Erfahrung, Geruch, Geschmack und manchmal optische Hinweise ausgelöst.

11.6.1.4 Verminderter Appetit und frühzeitige Sättigung (Völlegefühl)

Eine intensive Chemotherapie sowie andere Medikamente, Infektionen und Fieber können zu Appetitlosigkeit und frühzeitiger Sättigung oder Völlegefühl führen. Infolgedessen kann es zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme kommen, die sich negativ auf den Ernährungsstatus auswirken kann.

11.6.1.5 Mukositis (siehe Abschnitt zu oralen Komplikationen für weitere Informationen)

Eine (orale und gastrointestinale) Mukositis tritt häufig nach einer Konditionierungstherapie auf. Der Grad hängt von der Art und Intensität der Chemotherapie ab. Die mit einer Mukositis assoziierten Chemotherapeutika sind Busulfan, Etoposid, Melphalan und Methotrexat (van Sebille et al. 2015). Eine Mukositis kann im Mund und Rachen (oral) und im restlichen Gastrointestinaltrakt (gastrointestinal) auftreten.

Die orale Mukositis kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, angefangen von einer Überemp-

findlichkeit des Zahnfleisches (Mukositis Grad 1), bei der der Patient oft alles essen kann, bis Blasen und Ulzerationen im Mund auftreten und sogar das Trinken von Wasser zum Problem wird (Mukositis Grad 4, gemäß WHO-Skala) (Özlem und Sümeyye 2021). Eine gute Mundhygiene ist sehr wichtig, um Komplikationen im Zusammenhang mit oraler Mukositis in Grenzen zu halten. Eine Mukositis tritt in der Regel 4–10 Tage nach der Konditionierung auf und dauert etwa 2–3 Wochen. Sobald sich die Leukozytenwerte normalisieren, heilt die Mukositis rasch ab.

Bei schwerer Mukositis ist die orale Nahrungsaufnahme in der Regel unzureichend, und es wird eine Ernährungsintervention für den Patienten empfohlen. Die Ernährung über eine Sonde, die durch die Nase in den Magen eingeführt wird (nasogastrale Sonde), wird gegenüber der parenteralen Ernährung bevorzugt, da sie physiologisch natürlicher ist und das Risiko einer intestinalen Atrophie reduziert (Lieshout et al. 2020). Die wichtigste Kontraindikation für eine Sondenernährung ist das Blutungsrisiko aufgrund von Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt.

Das Einführen einer nasogastralen Sonde ist sicher, wenn eine Mukositis vom Grad 1 oder 2 vorliegt und wenn ausreichend Thrombozyten vorhanden sind (mindestens $40 \times 10^9/l$). Ansonsten benötigt der Patient zunächst eine Thrombozytentransfusion, bevor die Sonde eingeführt wird. Lässt die Schwere der Mukositis das Einführen einer Sonde nicht zu, ist parenterale Ernährung die verbleibende Option.

Durchfall aufgrund einer gastrointestinalen Mukositis ist ein häufiges Problem nach einer Konditionierungstherapie. Es ist wichtig, auf Ballaststoffe, Elektrolyte und Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei Patienten mit schwerem wässrigem Durchfall ist die Nährstoffaufnahme im Darm vermindert, eine parenterale Ernährung kann indiziert sein.

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach einer HSZT ist die Nahrungsaufnahme oft noch nicht optimal, insbesondere nach einer allogenen Stammzellentransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC). Der Patient berichtet häufig von Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen und frühzeitiger Sättigung. Diese Patienten profitieren von einer zeitweisen fortlaufenden Ernährungsüberwachung und -unterstützung im ambulanten Umfeld. Darüber hinaus können diese Patienten aufgrund der Behandlung einen erhöhten Energiebedarf haben, und es müssen möglicherweise weitere Interventionen

in Betracht gezogen werden, wie z. B. Sondenernährung zu Hause, damit sich der Gewichtsverlust in Grenzen hält und die Nährstoffversorgung gewährleistet ist.

Im Allgemeinen gibt es nach einer autologen HSZT weniger Komplikationen und infektionsbedingte Probleme. Nach einer allogenen HSZT dauert es jedoch mehrere Monate, bis sich das Immunsystem erholt hat, daher sind diese Patienten für eine gewisse Zeit anfällig für Infektionen. Darüber hinaus wird das Immunsystem mit Medikamenten unterdrückt, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern und einer GvHD vorzubeugen oder sie zu behandeln.

11.7 Transfusion

11.7.1 Einführung

Die Bluttransfusion ist ein wesentliches Element der unterstützenden Behandlung bei vielen hämatologischen Erkrankungen, und HSZT-Empfänger benötigen während der Aplasie fast immer eine Transfusionsunterstützung. Wichtig ist, dass HSZT-Empfänger zur Vorbeugung einer transfusionsassoziierten GvHD (TA-GvHD) in der Regel eine Produktbestrahlung benötigen. Dieser Abschnitt behandelt allgemeine Informationen zur Bluttransfusion. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte Ihrer lokalen und nationalen Transfusionsrichtlinie.

11.7.2 Blutprodukte und Indikation

Verschiedene Arten von Blutprodukten können transfundiert werden: Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und Plasma. Das am häufigsten verwendete Blutprodukt ist das Erythrozytenkonzentrat (Sanquin 2016). Ein Erythrozytenkonzentrat wird bei schwerer Anämie verabreicht, bei der ein Mangel an Hämoglobin die Sauerstofftransportkapazität verringert. Es kann eine akute Anämie, zum Beispiel aufgrund von Blutungen, oder eine chronische Anämie, zum Beispiel aufgrund einer chronischen Erkrankung, auftreten.

Ein Thrombozytenkonzentrat wird bei einer Thrombozytopenie zur Vorbeugung oder Behandlung von Blutungen verabreicht. Die Indikation zur Gabe prophylaktischer Thrombozyten hängt vom Zustand des Patienten sowie davon ab, ob

der Patient zur Behandlung, Begrenzung oder Vorbeugung von Blutungen eine höhere zirkulierende Thrombozytenzahl benötigt. Den korrekten Transfusionsgrenzwert entnehmen Sie der lokalen Transfusionsrichtlinie. International werden verschiedene Transfusionsgrenzwerte verwendet.

Plasma wird verabreicht, um die Gerinnungsfaktoren zu substituieren. Die Indikation zur Transfusion von Plasma richtet sich in der Regel nach PT/APTT und dem Fibrinogengehalt im Blut.

Zusammenfassend basiert die Indikation zur Transfusion auf der klinischen Situation der Patienten und der Labordiagnostik.

11.7.3 Blutgruppen und Untersuchungen vor der Transfusion

Um das richtige Blutprodukt für einen Patienten auszuwählen, ist die Bestimmung der AB0-Blutgruppe und des Rhesusfaktors erforderlich. Für die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und Plasma ist dies ausreichend. Zusätzlich zu den Blutgruppensystemen AB0 und Rhesus gibt es noch viele weitere Systeme wie *Duffy*, *Kidd* und *MNS*. Für die Verabreichung von Erythrozyten ist es wichtig, den Patienten vor der Transfusion zusätzlich zur AB0- und Rhesus-Blutgruppe auf irreguläre Antikörper zu untersuchen. Diese Antikörper sind normalerweise nicht natürlich im Blut vorhanden, können aber bei jeder Schwangerschaft erworben werden und bei chronischem Transfusionsbedarf zunehmen. Je nach Anzahl und Art der Antikörper kann es schwierig sein, das entsprechende Erythrozytenkonzentrat zu finden. Nach allogener Stammzell- oder Nabelschnurbluttransplantation sollten auch die Blutgruppe(n) des Stammzellspenders sowie die des Empfängers berücksichtigt werden. Im Falle einer Doppel-Nabelschnurbluttransplantation müssen beispielsweise bis zu drei verschiedene AB0-Blutgruppen berücksichtigt werden. Im Notfall und wenn keine Zeit zur Bestimmung

Tabelle 11.2 Blutgruppenkompatibilität für Erythrozyten

Patient	Spender Blutgruppe 0	Spender Blutgruppe A	Spender Blutgruppe B	Spender Blutgruppe AB
0	Ja	Nein	Nein	Nein
A	Ja	Ja	Nein	Nein
B	Ja	Nein	Ja	Nein
AB	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 11.3 Blutgruppenkompatibilität für Plasma

Patient	Spender Blutgruppe 0	Spender Blutgruppe A	Spender Blutgruppe B	Spender Blutgruppe AB
0	Ja	Ja	Ja	Ja
A	Nein	Ja	Nein	Ja
B	Nein	Nein	Ja	Ja
AB	Nein	Nein	Nein	Ja

einer Blutgruppe bleibt, müssen Erythrozyten mit der Blutgruppe „0 negativ“ verabreicht werden. Blutgruppe 0 negativ ist der universelle Spender für Erythrozyten (Tabelle 11.2).

Thrombozytenantikörper wie HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-Antikörper müssen berücksichtigt werden. Diese Antikörper können sich nach vorherigen Transfusionen und/oder einer Schwangerschaft entwickeln. Manchmal führen HLA-Antikörper nach einer Thrombozytentransfusion zu keinem oder einem niedrigen Anstieg. Für diese Patienten werden Thrombozytenspender mit bestmöglicher HLA-Übereinstimmung ausgewählt. Dies ist ein intensiver Prozess, und manchmal wird nur eine sehr geringe Anzahl von Thrombozytenspendern für einen bestimmten Patienten gefunden. In diesen Fällen kann es länger als üblich dauern, Thrombozyten für den Patienten zu erhalten, und in einem Notfall können Thrombozyten von einem „beliebigen Spender“ verschrieben werden, bis die passenden Thrombozyten verfügbar werden. Für die Transfusion von Plasma ist nur die AB0-Blutgruppe wichtig (Tabelle 11.3). Hinweis: Blutgruppe AB ist der universelle Spender. Bei Plasma muss der Rhesusfaktor nicht berücksichtigt werden, da sich der Rhesusfaktor auf der Membran des Erythrozyten befindet.

Es ist bekannt, dass einige Medikamente die Genauigkeit von Laboruntersuchungen vor der Transfusion beeinträchtigen können. Ein Beispiel dafür ist Daratumumab (monoklonaler CD38-AK). Daher ist es wichtig, dem Labor beim Auftrag für eine serologische Untersuchung alle relevanten medizinischen Informationen und

die Transfusionsgeschichte vorzulegen, einschließlich Transplantation, Schwangerschaft, früherer schwerwiegender Transfusionsreaktionen und der Anwendung relevanter Medikamente wie Fludarabin (Purinanalogon).

11.7.4 Aufbereitete Blutprodukte

Manchmal müssen Blutprodukte aufbereitet werden. Darüber hinaus müssen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate bestrahlt werden, in einigen Fällen können sie gewaschen werden. Erythrozyten und Thrombozyten werden bei vorangegangener schwerer anaphylaktischer Transfusionsreaktion oder bei einem Patienten mit IgA-Mangel gewaschen. Beim Waschen von Blutprodukten werden die Plasmaproteine weitestgehend entfernt. Bei Plasma ist dies nicht möglich. Erythrozyten und Thrombozyten werden bestrahlt, um die T-Zellen im Blutprodukt zu schädigen und zu verhindern, dass diese T-Zellen bei Patienten mit Risikofaktoren wie HSZT, Antithymozytenglobulin (ATG), Alemtuzumab und Fludarabin eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung hervorrufen. Nur Thrombozyten- und Erythrozyten-Blutprodukte können bestrahlt werden.

11.7.5 Transfusionsreaktionen

Obwohl die heutigen Blutprodukte sehr sicher sind, treten bei einem Patienten manchmal Nebenwirkungen der Transfusion auf. Tabelle 11.4 zeigt die Symptome einer möglichen Transfusionsreaktion, die während und bis zu mehrere Stunden nach der Transfusion auftreten kann.

Akute Transfusionsreaktionen können durch die Verabreichung eines falschen Blutprodukts, Volumenüberladung oder bakterielle oder virale Kontamination des transfundierten Produkts verursacht werden. Außerdem kann es beim Patienten zu einer unerwarteten Reaktion kom-

Tabelle 11.4 Symptome, die auf eine mögliche Transfusionsreaktion hinweisen können

Leicht	Mittelschwer	Schwer
Temperaturanstieg > 1 oder < 2 °C	Moderate klinische Verschlechterung während der Transfusion	Schwere klinische Beeinträchtigung während der Transfusion
Urtikaria	Schüttelfrost	Dyspnoe
Jucken	Temperaturanstieg > 2 °C	Respiratorische Insuffizienz
Exanthem/Erythem		Blutdruckabfall/Schock
		Schmerzen im unteren Rücken

men. Wenn während einer Transfusionsreaktion Transfusions Symptome beobachtet werden, sollte die Transfusion sofort abgebrochen und ärztliche Hilfe hinzugezogen werden. Lassen Sie den intravenösen Zugang immer in situ und folgen Sie dann den ärztlichen Anweisungen. Es ist sehr wichtig, das Bluttransfusionslabor über die mögliche Transfusionsreaktion zu informieren, damit die Ursache untersucht werden kann. Dies kann eine Transfusionsreaktion bei einer nachfolgenden Transfusion verhindern (Federatie Medisch Specialisten 2022).

Zusätzlich zu den akuten Reaktionen können Bluttransfusionen langfristige Wirkungen haben. Wenn ein Patient beispielsweise über einen längeren Zeitraum viele Erythrozytenkonzentrate erhält, kann die Entwicklung einer Eisenüberladung zu erhöhten Eisenspeichern in Organen wie dem Herzen, der Leber und den Nieren führen und schwere Schäden verursachen. Dazu kommt es, weil das Erythrozytenkonzentrat Eisen enthält und der Körper kein System hat, das dieses überschüssige Eisen abbaut und entfernt. Dies kann jedoch durch eine monatliche Venae sectio behandelt werden, wenn sich das Blutbild nach einer HSZT normalisiert hat, und wenn das Hämoglobin noch zu niedrig ist, durch Medikamente wie Exjade oder Desferal.

11.7.6 Hämovigilanz

Hämovigilanz ist die systematische Überwachung von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen während der gesamten Transfusionskette vom Spender zum Patienten sowie alles, was zur sichereren und effektiveren Verwendung von Blutprodukten beiträgt (Tripnet 2017). Dazu melden Krankenhäuser Transfusionsreaktionen und -vorfälle ihrer nationalen Hämovigilanz-Organisation. Die nationale Hämovigilanz-Organisation legt der EU-Kommission jährlich einen Bericht über schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktionen und -zwischenfälle vor.

11.7.7 Schlussfolgerung

Für eine sichere Bluttransfusion ist die korrekte Angabe der Indikation unerlässlich. Das Labor muss über alle relevanten medizinischen Informationen verfügen, um das richtige Blutprodukt auszuwählen. Die Pflegefachperson muss Folgendes überprüfen:

1. Verschreibung – die Verschreibung der Transfusion
2. Produkt – die Kennung des Blutprodukts
3. Patienten – den Patienten. Dies muss immer von zwei Pflegefachpersonen durchgeführt werden

Außerdem muss der Patient während der Transfusion engmaschig beobachtet und der Arzt sofort über Symptome einer möglichen Transfusionsreaktion informiert werden. Das Blut ist ein Organ, und die Bluttransfusion ist eine Organtransplantation, die maximale Sorgfalt erfordert.

11.8 Physiotherapie und Bewegung

In den letzten Jahren haben mehrere klinische Studien weitere Nachweise dafür erbracht, dass Bewegung bei Krebspatienten und auch im Bereich der HSZT eine positive Wirkung zeigt. Trainingsinterventionen zu verschiedenen Zeitpunkten während und nach der HSZT können die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Symptomkontrolle verbessern und die Ermüdung (Fatigue) verringern. Jedoch ist es immer noch nicht möglich, einen eindeutigen Rat hinsichtlich der besten Art, Intensität, des Beginns und der Dauer eines Trainingsprogramms zu geben (Steinberg et al. 2015; Wiskemann et al. 2015; Wiskemann und Huber 2008; Cramp und Byron-Daniel 2012; Knols et al. 2005; Spence et al. 2010; Speck et al. 2010).

In der Zeit vor und nach der HSZT kann es nützlich sein, einen spezialisierten onkologischen Physiotherapeuten zur Beratung, Anleitung und Unterstützung des Trainings (unter Aufsicht) hinzuzuziehen. Wenn man mobil bleibt, können Komplikationen verhindert und die Wirkungen der Behandlung optimiert werden. Abhängig von der Phase, in der sich der Patient befindet, setzt der Physiotherapeut Ziele (anhand des „Modells der gemeinsamen Entscheidung“ mit den Patienten). Das Ziel kann sein, während der Behandlung auf dem gleichen Niveau zu bleiben oder die Kondition vor, während oder nach der Behandlung zu verbessern.

Aufgrund des langen stationären Aufenthalts in Isolation und der Nebenwirkungen der Behandlung kann Sport eine Herausforderung sein. Den meisten Patienten ist es nicht gestattet, ihr Zimmer zu verlassen. Daher kann es hilfreich sein, wenn Geräte wie leichte Gewichte, Sportbänder oder statische Fahrradergometer verfügbar sind.

Der Zustand des Patienten ändert sich täglich, so dass der Physiotherapeut die Anforderungen anpassen muss, damit sie auch realistisch bleiben. Es ist wichtig, Bewegung nicht zu erzwingen, um im sicheren Bereich zu bleiben und Belastungen oder Verletzungen zu vermeiden.

11.9 Psychologische/spirituelle Versorgung

11.9.1 Einführung

Psychosoziale Probleme können einen solch hohen Energieverlust zur Folge haben, dass die Patienten von ihrem Partner oder ihren Betreuern abhängig werden. Dies wird durch Ermüdung (Fatigue) noch verstärkt. Außerdem können körperliche Symptome wie Schmerzen das Gefühl der Abhängigkeit verstärken. Verminderter Appetit, Schlaflosigkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten können Depressivität verursachen, während Angst und Furcht zu Unruhe, Vergesslichkeit, Übelkeit und Anspannung beitragen können. Es ist wichtig, die pflegerischen Bedürfnisse dieser Patienten sowie etwaige zusätzliche Pflege- oder Nachsorgeanforderungen regelmäßig zu bewerten.

- Die Patienten verspüren häufig Furcht, Hilflosigkeit und einen Kontrollverlust über die Krankheit und ihre Folgen. Es ist wichtig, für ein besseres Verständnis, die Sachlage zur Diagnose, den Behandlungsverfahren, möglichen Nebenwirkungen zu erklären und praktische Hinweise zu geben.
- Patienten durchlaufen oft Phasen des Trauerns (Nicht-Wahrhaben-Wollen, Wut, Verhandlung und Akzeptanz) und reagieren sehr individuell auf die Diagnose. Sie können diese Gefühle auch während ihrer Transplantation haben. Angst, Traurigkeit, Hilflosigkeit und/oder ein gestörtes Körperbild können zu Funktionsstörungen führen, und es ist wichtig, Patienten zu unterstützen, die Furcht abzubauen und/oder ihre Gefühle zu besprechen. Ein soziales Netzwerk für den Patienten wird sich während wie nach dem Krankenhausaufenthalt als eine wichtige Quelle der Unterstützung erweisen. Eine rasche Überweisung an einen Psychologen oder möglicherweise eine beratende psychiatrische Pflegefachperson (*consultative psychiatric nurse*, CPN) oder

einen Psychiater kann bei Patienten mit psychischen Problemen in der Vorgeschichte, bei emotional überforderten Patienten oder wenn es Bedenken hinsichtlich des psychischen Wohlbefindens gibt, notwendig sein.

- Patienten mit jüngeren Kindern oder Enkelkindern wird geraten, ihre Diagnose und Behandlung mit ihnen zu besprechen. Es gibt verschiedene Informationsmaterialien für Kinder unterschiedlichen Alters.
- Innerhalb der Familie kann sich die Rolle des Patienten oder der Familienmitglieder ändern. Ein Sozialarbeiter kann bei solchen Veränderungen Unterstützung bieten.
- Durch die Diagnose und Behandlung kann das Selbstwertgefühl der Patienten leiden. Die Behandlung kann das körperliche Erscheinungsbild so verändern, dass sich Patienten unwohl fühlen. Es sollten Tipps zur Körperpflege besprochen werden. Es gibt mehrere Organisationen, die bei der Beratung helfen können. Beraten Sie den Patienten, bieten Sie ihm nach Möglichkeit Ressourcen an und geben Sie Hinweise.
- Eine Vertrauensperson zu finden oder mit anderen Patienten zu sprechen, kann dem HSZT-Patienten helfen, seine Gefühle oder Ängste auszudrücken. Die Patienten sollten vor Beginn der HSZT-Behandlung an einschlägige Patientenverbände verwiesen werden.

11.9.2 Basisinformation zur psychologischen Betreuung für den HSZT-Empfänger

Neben den körperlichen Auswirkungen der HSZT-Behandlung gibt es große Auswirkungen auf das gesamte psychosoziale Wohlbefinden des Patienten (und seiner Angehörigen). Körperliche Probleme stehen in ständiger Wechselwirkung mit dem psychischen Zustand. Die lange Dauer vieler körperlicher Probleme erfordert ein hohes Maß an Widerstandsfähigkeit. Dieser Abschnitt beschreibt die emotionalen Auswirkungen der HSZT-Therapie und die Bedeutung der integrierten Versorgung, mit Schwerpunkt auf der Rolle des Psychologen oder der psychiatrischen Pflegefachperson (CPN) und der Rolle der HSZT-Pflegefachperson am Krankenbett.

Es können emotionale Probleme wie Depressionen und Furcht vor einem Rezidiv auftreten und sich negativ auf die Lebensqualität der Pati-

enten auswirken (Syrjala et al. 2012). Emotionale Probleme werden häufig als psychische Belastung bezeichnet, die in der Distress Management Version I (Practice Guideline Oncology of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2002) definiert wird als „eine mehrfach bedingte unangenehme emotionale Erfahrung psychologischer (kognitiver, verhaltensbezogener, emotionaler), sozialer und/oder spiritueller Natur, die die Fähigkeit beeinträchtigen kann, mit Krebs, seinen körperlichen Symptomen und seiner Behandlung wirksam umzugehen“.

Die Belastung erstreckt sich über ein Kontinuum und reicht von nicht unüblichen Gefühlen wie Verletzlichkeit, Traurigkeit und Furcht bis hin zu stark beeinträchtigenden Problemen wie Depressionen, Angst, Panik, soziale Isolation und spirituelle Krise (NCCN 2002).

Diese Beschreibung ist Grund genug, ein interdisziplinäres Team von Betreuern für diese spezielle Patientengruppe einzurichten. „Die Erfüllung der Bedürfnisse eines Patienten erfordert die multiplen Kompetenzen, die viele Pflegepersonen aus verschiedenen Berufen mitbringen müssen, damit der Patient optimal betreut wird und sich möglichst wohlfühlt. Jedes Teammitglied bringt seine eigenen Kompetenzen in die gemeinsame Praxis ein. Genau das bedeutet interdisziplinär“ (Porchet 2006). Braamse, Psychologin an der Vrije Universiteit, Amsterdam (VUmc), schrieb ihre Doktorarbeit über psychologische Aspekte der HSZT bei Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen (2015). Bösartige hämatologische Erkrankungen sowie Behandlungsverfahren sind mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten verbunden. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) spiegelt die Lebensqualität ein subjektives Konzept wider, definiert als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystem in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO 2017). Beeinträchtigungen werden durch die Grunderkrankung, vorherige Behandlung und intensive Konditionierungstherapie verursacht. Bestimmte Untergruppen von Patienten haben im Vergleich zu anderen Patientenuntergruppen mehr Schwierigkeiten, sich an ihre Erkrankung und Behandlung anzupassen, und empfinden die Beeinträchtigung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach erfolgter Transplantation als stärker. Eine (chronische) GvHD führt zu

Problemen mit der Lebensqualität insgesamt und dem körperlichen Wohlbefinden. Braamse sagt (2015): „Weitere Untergruppen, bei denen das Risiko einer Verschlechterung der psychologischen und sozialen Funktionsfähigkeit besteht, sind weibliche Patienten, Patienten, die eine geringe soziale Unterstützung erhalten, und Patienten, bei denen eine psychische Belastung vor der Transplantation auftritt.“ Dies steht im Einklang mit anderen Forschungsergebnissen (Hill et al. 2011; Nordin et al. 2001) über psychologische und soziale Funktionen bei Krebspatienten. Ein geringes Maß an sozialer Unterstützung erhöht nachweislich das Risiko für Depressionen und Angst. Braamse (2015) weist darauf hin, dass die meisten HSZT-Patienten keine aktiven Interventionen zur Minderung der psychischen Belastung benötigten: Die meisten Patienten entschieden sich für ein aufmerksames Warten anstelle eines speziellen Online-Interventionsprogramms oder einer zusätzlichen psychologischen Versorgung. Braamse (2015) kam zu dem Schluss, dass eine Diskrepanz zwischen den Symptomen, die Patienten im Jahr nach der Transplantation berichten, und ihrem Bedarf an zusätzlicher Versorgung zu bestehen scheint: Eine beträchtliche Anzahl von Patienten, die über emotionale Probleme nach einer auto-SZT berichten, nehmen keine Hilfe in Anspruch. Dies unterstreicht die große Belastbarkeit von Patienten, die alle verschiedenen Aspekte im Zusammenhang mit einer HSZT durchmachen, und ihre Stärke, ohne zusätzliche professionelle Hilfe damit umzugehen.

11.9.3 Rolle der psychiatrischen Pflegefachperson bei HSZT-Patienten

Eine psychiatrische Pflegefachperson (CPN) besucht die HSZT-Patienten in der Ambulanz, in der „Wartezone“ vor der Aufnahme. Die Patienten werden gemäß Prüfplan gescreent, was bedeutet, dass sie nach ihren Erfahrungen zu folgenden Themen befragt werden:

- Hören der Diagnose
- Behandlung
- Auswirkungen auf verschiedene Aspekte des Lebens
- Körperliche Verfassung
- Schlafmuster
- Einfluss auf Beziehungen und Arbeit
- Kommunikation mit Betreuern

Die CPN bietet eine Psychoedukation zu verschiedenen Themen, zum Beispiel Bewältigung, Kontrollverlust und Verlust sozialer Rollen. Das Screening umfasst einige Fragen, die auf das Risiko einer psychiatrischen Dekompensation oder anderer zunehmender Probleme hinweisen. Die CPN bespricht das Ergebnis der Beurteilung und mögliche Bedürfnisse sowie hilfreiche Ressourcen mit dem Patienten. Eine zusätzliche Unterstützung durch nichtärztliche Gesundheitsberufe oder andere Disziplinen kann ebenfalls vorgeschlagen werden.

Bei vorbestehender Psychopathologie wird in Zusammenarbeit mit dem Arzt, dem Psychiater und den Pflegefachpersonen der Station ein spezieller Versorgungsplan verfasst. Die CPN schreibt die Schlussfolgerungen und Ratschläge in die Patientenakte.

Während des Krankenhausaufenthalts dieser Patienten besucht die CPN sie für eine kurze Konsultation und beobachtet, wie der Patient zurechtkommt. Dies ist eine informelle Art der Beratung. CPN nehmen an der wöchentlichen interdisziplinären Sitzung teil, um die komplexen Fälle mit den Pflegefachpersonen und anderen Disziplinen zu besprechen. Das Hauptziel des Meetings ist es, praktische Ratschläge zur Kommunikation und Strukturierung der täglichen pflegerischen Betreuung zu geben. Das Meeting dient auch als Mechanismus der gegenseitigen Unterstützung in unserer Arbeit mit dieser Patientengruppe, was große Auswirkungen auf alle Betreuer hat.

Die Erfahrung der CPN ist, dass viele HSZT-Patienten, nachdem sie ihre Diagnose gehört haben, eine Abfolge von Hochs und Tiefs erleben. Zu diesem Zeitpunkt ist aufgrund des Drucks, die Therapie zu beginnen, oft nicht viel Zeit, über die Auswirkungen der Therapieoptionen nachzudenken. In den Wochen zwischen der Chemotherapie mit ihren (Neben-)Wirkungen und dem Warten auf eine HSZT beginnen die Patienten oft, über ihr Dilemma und ihre Situation nachzudenken. In der Zwischenzeit bessert sich ihre körperliche Verfassung und sie haben Angst davor, dass diese Besserung verlorengeht, wenn die HSZT beginnt. Die meisten Patienten berichten über zweigeteilte emotionale Erfahrungen (während sie die CPN ambulant besuchen): einerseits die Erkenntnis, dass die Möglichkeit besteht, dass sie sterben, und andererseits der Versuch, im Hinblick auf die Behandlung stark und positiv zu bleiben. Sie blicken nicht mehr ganz so naiv auf die bevorstehende Isolation und

die vielen körperlichen Probleme. Nicht zuletzt haben sie Probleme mit ihrer sozialen Rolle und damit, was davon verlorengehen wird und was sich verändern wird.

Die Patienten berichten von vielen Beispielen, die ihnen das Gefühl gaben, von ihren Ärzten und Pflegefachpersonen verstanden zu werden. Viele Patienten berichten jedoch auch von Missverständnissen und schwieriger und komplizierter Kommunikation mit den Betreuern.

Deweirdt und Vincke (2008) gaben an, wie wichtig es für die Patienten ist, dass ein Familienmitglied bei dem Patienten im Krankenhaus untergebracht werden kann, wenn dieser mit Ängsten zu kämpfen hat. Für den Patienten ist es wichtig, dass ihm seine Betreuer ihre grundlegende persönliche Aufmerksamkeit schenken in Bezug auf Erfahrung, Bedenken und Ärger.

Die Phase der Genesung ist von Patient zu Patient verschieden. Einige von ihnen haben das Gefühl, alt oder älter geworden zu sein. Andere nutzen ihre erste Energie, um Zeit in der Arbeit oder mit Freunden zu verbringen, was sich auf die Beziehungen zu Hause und die Interaktion zwischen den Partnern auswirken kann.

HSZT-Patienten werden häufig aufgrund von Infektionen, GvHD oder anderen Komplikationen erneut aufgenommen. Nach einem langen Krankenhausaufenthalt kann jede erneute Einweisung eine enorme psychische Belastung darstellen. Es ist verständlich, dass Patienten manchmal den Mut verlieren. In einigen Fällen sagen Patienten, dass sie durch die Behandlung ihre Grenzen noch stärker bedroht sehen. Sie sprechen nicht gerne darüber, weil der Arzt so viel für sie getan hat, und das kann bedeuten, dass sie eine weitere Behandlung nicht ablehnen wollen. Es kann die Aufgabe der CPN sein, Patienten bei der Kommunikation ihrer Wünsche zu helfen.

Zusammenarbeit zwischen einer CPN und Hämatologie-Pflegefachpersonen auf den HSZT-Stationen

Fallbeispiele für diese Population

Fall 1

Patient A, männlich, 21 Jahre alt, Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Rezidivierendes NHL (Erstdiagnose im Alter von 16 Jahren). Er ist Student und lebt allein in der Nähe des Campus. Er ist seit einem Jahr in einer festen Beziehung, ist jedoch aufgrund seiner Behandlung und seiner schlechter werdenden Funktion wieder zu Hause bei seiner Mutter eingezogen. Seine Eltern sind geschied-

den, die Kommunikation ist nicht gut. Er mag Online-Gaming und spielt bis spät in die Nacht, wacht dann morgens spät auf.

Während seines Krankenhausaufenthalts hatte er einige Schwierigkeiten mit der Routine auf Station, etwa dem frühen Wecken, und war zu den Pflegefachpersonen unfreundlich. Seine Mutter war sehr besorgt, sie gab ihren Beruf auf. Sie besuchte ihren Sohn täglich und blieb während des gesamten Besuchs an seinem Krankbett, auch wenn seine Freundin eintraf.

Er hatte mehrere Tage lang Fieber und Mukositis, die eine Opioidgabe erforderte, und er litt an Albträumen aufgrund der Analgesie. Seine Gedanken und Reaktionen waren langsamer, nachts wurde die Angst größer. Er konnte nicht normal essen.

In diesem Fall kann die CPN den Pflegefachpersonen dabei helfen, die Kommunikation und die tägliche Routine zu koordinieren und auf Anzeichen von Verwirrtheit oder Halluzinationen zu achten, die auch bei jungen Menschen auftreten können.

Fall 2

Frau B, 44 Jahre alt, akute myeloische Leukämie (AML).

Sie hat eine bekannte bipolare Persönlichkeitsstörung, für die sie Lithium erhält. Lithium hat einen spezifischen therapeutischen Bereich und muss engmaschig über die Lithium-Blutwerte überwacht werden. Pflegefachpersonen auf Normalstationen sind bei der Versorgung von Patienten mit einer psychiatrischen Diagnose oft verunsichert, auch bezüglich ihrer eigenen (Kommunikations-)Tools und Fähigkeiten. Es ist verständlich, dass sie sich bezüglich ihrer Beobachtungen nicht sicher sind, da Verhaltensänderungen als Folge der HSZT und der bestehenden Psychopathologie auftreten können. Der Patient und die CPN können hier zusammenarbeiten, um das Stationsteam bei der Versorgung dieser Patienten zu unterstützen.

In diesen Fällen sind die Reaktionsmuster auf die veränderten psychosozialen Situationen sehr verständlich. Die Patienten machen nichts falsch, aber manchmal haben ihre Reaktionen oder ihr Verhalten keine positive Wirkung auf die Genesung. Für jeden Fall ist es wichtig, dass die HSZT-Pflegefachpersonen ihre eigenen Beobachtungen nutzen, um zur Patientenversorgung beizutragen.

In der Pflegepraxis kann es hilfreich sein, Folgendes zu berücksichtigen:

- Weiß der Patient wirklich, dass er nach der SZT ein festgelegtes Medikationsschema strikt befolgen muss?
- Wie ist die Hygiene zu Hause in Bezug auf das Infektionsrisiko?
- Im normalen Leben bedeutet der Genuss von Nahrungsmitteln ein Stück Lebensqualität: Wie kann die Pflegefachperson dem Patienten bei den Schwierigkeiten helfen, die er im Zusammenhang mit Nahrungsmitteln hat?
- Durch die GvHD verursachter Durchfall hat verschiedene Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden des Patienten. Wie können Sie zur Unterstützung beitragen?
- Das Aktivitätsmuster verändert sich im Vergleich zum normalen Leben signifikant, und das Krankenhauszimmer und die Umgebung können die Mobilität hemmen.
- Das Schlafmuster und die Routine werden durch intravenöse Therapien gestört, die Toilettendrang auslösen können. Andere beitragende Faktoren sind die Sorge über die Diagnose und die sozialen Auswirkungen auf das Leben.
- Einige Patienten verstehen ihr Behandlungsschema nicht, entweder aufgrund eines vorbestehenden Verlusts der kognitiven Funktion, Demenz, eines niedrigen IQ oder allein aufgrund der komplexen Art ihrer Therapie. Dies kann zu verstärkter Angst und Kontrollverlust führen.
- Das Selbstbild ist oft ein Problem: Rollen und Beziehungen ändern sich schnell und vielen haben das Gefühl, eine Zwangspause zu machen, an den Rand gedrängt zu werden.
- Wie ermöglichen wir Intimität und gehen auf Bedenken in Bezug auf die sexuelle Funktion ein?

Pflegefachpersonen wissen, dass Körper und Geist einander wechselseitig beeinflussen und müssen Fähigkeiten entwickeln, um ihre Beobachtungen zu strukturieren und zu interpretieren. Sie sollten dies in multidisziplinären Meetings besprechen und geeignete Interventionen in Betracht ziehen. Pflegefachpersonen muss beigebracht werden, wie sie evidenzbasierte Instrumente verwenden, die diesen Aspekt der Versorgung beurteilen und ansprechen.

Der Patient ist die beste Informationsquelle über die Auswirkungen seiner Bedenken, die Bewältigung des normalen gesunden Lebens und was ihm in diesem Moment helfen könnte.

Um das Selbstmanagement und die gemeinsame Entscheidungsfindung zu fördern, ist es notwendig, dass die Pflegefachpersonen die verschiedenen Ressourcen kennen und wissen, wie sie sie in ihrer eigenen Arbeit einsetzen können. Auch wenn viele Fachkräfte an der Versorgung eines Patienten beteiligt sind, folgt daraus nicht unbedingt, dass sie multidisziplinär arbeiten. Interdisziplinäres Arbeiten ist zeitaufwendig: Zeit für Meetings, Dialoge und Fragen zur Teamarbeit (Porchet 2006).

Coolbrandt (2005) schrieb eine Dissertation über den Erhalt und Verlust des Mutes, eine qualitative Forschung an HSZT-Patienten am Gent University Hospital. Coolbrandt (2005) erkannte die aktive Rolle der Pflegefachpersonen in der Genesung von HSZT-Patienten. Wie ihre ärztlichen Gegenstücke tragen auch die Pflegefachpersonen zur positiven Geschichte bei und unterstützen die Patienten in ihrer Therapie. Pflegefachpersonen schützen die positive Geschichte, indem sie mit dem Patienten darüber sprechen, was er erwarten kann. Wenn die Dinge schlecht laufen, greifen sie ein, indem sie die Situation erklären. Manchmal ist es angebracht, eine Situation zu normalisieren, um dem Patienten ein wenig von seiner Panik zu nehmen. Die Pflegefachpersonen geben positives Feedback; die Patienten gaben an, der Optimismus der Pflegefachpersonen hätte ihnen geholfen. Krankenschwestern spenden Trost, wenn sie versichern, dass die Symptome abklingen werden, und sie finden Lösungen, wie die Symptome gebessert werden können. Pflegefachpersonen suchen oft nach dem Gleichgewicht zwischen „realistischer Hoffnung und hoffnungsvollem Realismus“. Auf diese Studie von Coolbrandt (2005) folgt eine Studie auf derselben Station über die Art und Weise, wie Hämatologie-Pflegefachpersonen HSZT-Patienten pflegerisch durch den schwierigsten Teil der Behandlung begleiten (Deweirdt und Vincke 2008). Wir wissen es bereits, aber diese Studie bestätigt die große Bedeutung einer empathischen Einstellung und der Expertise. Diese empathische Einstellung ist gekennzeichnet durch das Wissen um das, was der Patient durchmacht, die Bereitschaft, den Zeitplan bei Bedarf für den Patienten anzupassen, und das Achten auf den Patienten als Person. Die bewiesene Expertise, dass Pflegefachpersonen Sorgen und Komplikationen normalisieren können, schafft Vertrauen in die Zusammenarbeit zwischen Patient und Betreuern.

Psychologin Braamse (2015) erkennt, dass es bei einigen Patienten oft keine unmittelbare Lösung für die Probleme gibt. Die Patienten müssen die Situation aushalten – und das wissen sie sehr gut. Sie erwarten nicht, dass ihre Pflegefachpersonen und Angehörigen für sie die Last tragen. Die Patienten wissen, dass die Isolation ein integraler Teil ihrer Krankheit und Behandlung ist. Aber sie brauchen immer noch die Anwesenheit von Betreuern und nahen Angehörigen oder zumindest das Gefühl, dass sie in der Nähe sind. Auf diese Weise haben sie die Autonomie, auf ihre eigene Art mit der Situation umzugehen. Diese Autonomie ist oft durch die Krankheit und die Behandlung beeinträchtigt.

Die Selbstreflexion der Pflegefachpersonen kann sich immer auf die folgenden grundlegenden Fragen (abgeleitet aus der Erfahrung der Autorin) stützen:

- Was beobachte ich?
- Welche Signale sende ich aus?
- Welche Interventionen kann ich vornehmen?
- Was berichte ich im Dossier?
- Wen kann ich zusätzlich um Unterstützung bitten?
- Welcher Einstellung bedarf es hier? Habe ich sie?
- Welches Wissen ist erforderlich? Habe ich es?
- Welche Fähigkeiten benötige ich? Habe ich sie?
- Was brauche ich von meinen Kollegen?
- Wen kann ich um Beratung und Coaching bitten, wenn ich es brauche?

Diese Fragen können Ihnen dabei helfen, auf die pflegerischen Grundlagen zurückzugreifen, wenn die Komplexität der Fälle Sie dazu veranlasst, die Dinge übermäßig problematisch zu sehen. Wenn Sie sich angesichts der Vielzahl der Probleme hilflos fühlen, dürfen Sie nicht vergessen, dass auch Ihre Anwesenheit eine Intervention ist.

11.10 Therapeutische Interventionen, z. B. komplementäre Therapien, Musik, Berührung und Massage

In einigen Ländern gibt es für die onkologischen Patienten Abteilungen für Wohlbefinden und Entspannung. Das Ziel ist es, den Patienten ein breites Spektrum an Freizeitaktivitäten zur Ver-

fügung zu stellen und ihr Wohlbefinden während der Behandlung zu maximieren. Meistens bestehen solche Teams aus einem Koordinator, einem Kunsttherapeuten, einem Musiktherapeuten und einer Gruppe von Freiwilligen. Sie können im Krankenhaus ein „Wohnzimmer“ einrichten, in dem sich Patienten und ihre Familie entspannen und, wenn sie möchten, an einer kreativen Aktivität oder einem Workshop teilnehmen können. Es gibt vier verschiedene Bereiche: Aktivitätstherapien, Kunsttherapien, Musiktherapien und komplementäre Therapien/Versorgung. Die einzelnen Bereiche werden unten näher beschrieben.

11.10.1 Aktivitätstherapien

Aktivitätstherapien umfassen drei verschiedene Säulen: kreative Aktivitäten, soziale Aktivitäten und ein Leihservice.

11.10.1.1 Kreative Aktivitäten

Patienten können aus einer Vielzahl an kreativen Aktivitäten auswählen. Sie können dies allein, mit einem Freiwilligen oder mit anderen Patienten (Workshop) tun. Für diese Patientengruppe finden die meisten Aktivitäten im Patientenzimmer statt.

Zu den kreativen Aktivitäten, die wir anbieten, gehören Mosaik, Schmuckherstellung, Malen, Zeichnen, Mandala, Stricken und Häkeln. Spezielle kreative Freiwillige helfen dem Patienten und stellen ihm kreatives Material zur Verfügung. Workshops können auch spezielle kreative Aktivitäten wie (Trocken-)Blumenarrangements und der Jahreszeit entsprechende Themen anbieten.

Eine kreative Aktivität ist für den Patienten eine willkommene Ablenkung, um durch den Tag zu kommen. Sie lenkt von negativen Dingen ab. Und sie ist eine Möglichkeit, etwas Schönes für die Angehörigen anzufertigen.

11.10.1.2 Soziale Aktivitäten

Die Patienten bleiben während ihrer Behandlung regelmäßig über längere Zeiträume da. Einige der Patienten haben kein großes soziales Netzwerk und laufen Gefahr, während ihres Aufenthalts zu vereinsamen. Im Rahmen der Initiative „Leben, Wohlbefinden und Entspannung“ gibt es spezielle „soziale“ Freiwillige, die die Patienten regelmäßig besuchen. Die Freiwilligen haben auch einen Wagen, in dem sich alle Arten von Magazinen befinden. Mit diesem Wagen besucht der Freiwillige jeden Patienten auf der Station.

Sie kommen mit neuen Patienten in Kontakt, geben Zeitschriften aus und sagen, was ihnen während ihres Aufenthalts angeboten werden kann. Sie nehmen sich zusätzliche Zeit für Besuche und Gespräche mit einsamen Patienten. Die meisten Patienten freuen sich wirklich auf die wöchentlichen Treffen mit den Freiwilligen.

11.10.1.3 Leihservice (in einigen Krankenhäusern/Organisationen)

Die Patienten haben die Möglichkeit, sich Dinge zu leihen, die ihren Aufenthalt angenehmer machen. Sie können Laptops, Spielkonsolen, E-Reader, Tablets und Abspielgeräte für Hörbücher erhalten. Über eine Website können sich die Patienten DVDs leihen. Brettspiele, Puzzles und praktische Hilfen wie ein Buch- oder Tablet-Halter (ein praktisches Gerät, mit dem Sie im Bett lesen können, ohne das Buch oder Tablet halten zu müssen) wären speziellen Angebote für den Patienten.

11.10.2 Kunsttherapien

Die Kunsttherapie konzentriert sich auf die Kraft des Bildes, bei dem Farbe und Form eine wichtige Rolle spielen. Kunsttherapie kann helfen, wenn Körper, Geist und Seele aufgrund des körperlichen und geistig-seelischen Drucks, der mit einer Erkrankung einhergeht, aus dem Gleichgewicht geraten. Bei Kunsttherapien bildet eine Leitfrage oder ein spezifisches Thema die Grundlage für die Therapie. Einige mögliche Themen sind Akzeptanz, Annäherung an das eigene Ich, Erleuchtung, Entspannung und der Umgang mit Emotionen. Bei Kunsttherapien ist der kreative Prozess der wichtigste Aspekt. Es spielt keine Rolle, ob der Patient kreativ ist oder nicht; es ist nur wichtig, dass der Patient bereit und offen für die Therapie ist.

Es gibt viele verschiedene kreative Formen, aus denen ein Patient wählen kann: Zeichnen, Malen, Filzen und Formen. Eine Kombination dieser Techniken ist ebenfalls möglich. Collagen oder das Schreiben von Gedichten können ebenfalls angeboten werden. Dabei können vielfältige Materialien verwendet werden: Pastellkreide, Aquarellstifte, Aquarell- und Acrylfarbe. Der Kunsttherapeut entscheidet zusammen mit dem Patienten, welches Material und welche Technik verwendet werden sollen.

Die Patienten nutzen die Kunsttherapien regelmäßig. Aufgrund ihres langen Krankenhausaufenthalts kann der Kunsttherapeut den Patienten viele therapeutische Sitzungen anbieten, was es einfacher macht, auf ein gesetztes Ziel hinzuarbeiten.

11.10.3 Musiktherapien

Die Musiktherapie konzentriert sich auf die Kraft von Melodie, Harmonie und Rhythmus. Musiktherapie kann helfen, wenn Körper, Geist und Seele aufgrund des körperlichen und geistig-seelischen Drucks, der mit einer Erkrankung einhergeht, aus dem Gleichgewicht geraten. Bei Musiktherapien bildet eine Leitfrage oder ein spezifisches Thema die Grundlage für die Therapie. Einige mögliche Themen sind Akzeptanz, Annäherung an das eigene Ich, Erleuchtung, Entspannung und der Umgang mit Emotionen. Bei Musiktherapien ist der kreative Prozess der wichtigste Aspekt. Es spielt keine Rolle, ob der Patient kreativ ist oder nicht; es ist nur wichtig, dass der Patient bereit und offen für die Therapie ist.

Es gibt viele verschiedene musikalische Formen, aus denen ein Patient wählen kann, ob aktive Betätigung oder passives Hören. Der Musiktherapeut kann neben dem Bett des Patienten spielen; der Patient kann einfach zuhören, aber er kann auch mitsingen oder selber ein Instrument dazu spielen. Es ist möglich, dass der Patient sich ein Instrument leihen kann, damit er während des Krankenhausaufenthalts selbst musizieren kann. Musikhören zusammen mit dem Musiktherapeuten ist ebenfalls eine Möglichkeit (der Therapeut hat für diese Gelegenheiten eine Bluetooth-Lautsprecherbox), und der Patient kann sein eigenes Lied komponieren und auf eine CD aufnehmen. Dies ist eine großartige Gelegenheit, da die Musik nicht nur im Moment wohltuend, sondern auch eine schöne Erinnerung für einen späteren Zeitpunkt ist.

Die Musikinstrumente, aus denen die Patienten wählen können, sind: Gitarre, Keyboard, Leier (ein Zupfinstrument) bzw. Soundbars zum Hören.

Die Patienten nutzen die Musiktherapien regelmäßig. Viele Patienten empfinden die Musik, die der Musiktherapeut spielt, als sehr beruhigend, sie hilft ihnen, ihren Emotionen freien Lauf zu lassen. Manche Patienten bitten sogar darum, dass der Musiktherapeut an ihrem Sterbebett oder bei ihrer Beerdigung spielt.

11.10.4 Komplementäre Therapien/ Versorgung

Aufgrund der Nebenwirkungen der Erkrankung oder der HSZT-Behandlung sind einige komplementäre Therapien wie Massage, Maniküre und Pediküre für die Patientengruppe nur eingeschränkt oder gar nicht möglich. Die komplementären Therapien, die von den Patienten angewendet werden können, werden nachfolgend besprochen.

11.10.4.1 Aromatherapie

Durch Aromatherapie kann der Patient eine breite Palette verschiedener Aromen erleben. Jedes Aroma hat seine eigene Wirkung. Einige beruhigen, andere wirken anregend auf den Patienten. Elektrische Aromalampen verbreiten die Aromen im Patientenzimmer.

11.10.4.2 Heilende Hände

Heilende Hände (Therapeutic Touch) ist eine manuelle Therapie, die den Betroffenen hilft, sich zu entspannen, ihre Schmerzen lindert und die Heilung fördert. Sie ist eine Variante des Handauflegens, einer der ältesten Behandlungsmethoden der Menschheit. Es wird angenommen, dass Heilende Hände die Heilung über das Gleichgewicht im Körper fördern.

11.10.4.3 Farbwechsel-Lampe

Eine Farbwechsel-Lampe kann die Farbe des Raums der Stimmung des Patienten anpassen. Die Patienten können die Farben mit einer Fernbedienung ändern und zwischen den Farben wechseln. Genau wie die Aromatherapie können auch Farben das Wohlbefinden der Patienten beeinflussen.

11.11 Hautpflege (siehe auch Kap. 12 GvHD über Hautpflege)

11.11.1 Einführung

Unsere Haut ist in vielerlei Hinsicht wichtig. Grégoire (1999) schrieb, unsere Haut wäre die erste Abwehrlinie gegen schädliche Einflüsse aus unserer Umwelt. Die Haut schützt uns vor Überhitzung, Unterkühlung oder Austrocknen. Die Haut hat einen Tastsinn, so dass wir Dinge ertasten und auch komplexe Handlungen ausführen können, zum Beispiel mit unseren Händen und

unserem Gesicht. Unsere Haut ist einzigartig und Teil unserer Identität, erkennbar für die Menschen um uns herum oder durch Identifizierung mittels Fingerabdrücken und Narben.

Die Haut besteht aus drei Schichten:

- Oberhaut (Epidermis)
- Lederhaut (Dermis)
- Unterhaut

Grégoire (1999) beschrieb in seinem Buch die Pathologie und Physiologie der Hautschichten. Die Oberhaut ist die äußere Schicht. Diese besteht größtenteils aus Hornzellen. Diese Zellen werden in der unteren Schicht der Oberhaut ständig neu gebildet. Die Zellen vermehren sich durch Teilung. Die neu gebildeten Hornzellen sind stets leicht in Bewegung in Richtung Hautoberfläche, da sie durch die kontinuierliche Produktion neuer Zellen nach oben gedrückt werden. Wenn die Zellen ganz oben in der Oberhaut angekommen sind, sterben sie ab. Unsere Haut bildet eine sehr starke Schicht (wie eine Rüstung), die für Pathogene schwer zu durchdringen ist und zusätzlich der Austrocknung der Haut entgegenwirkt. Diese abgestorbene Hornschicht ist an einigen Körperstellen, wie an den Fußsohlen und an den Handflächen, besonders dick.

Es gibt in der unteren Schicht der Oberhaut auch andere Zellen zwischen den Hornzellen: die Melanozyten. Diese pigmentbildenden Zellen produzieren kleine Pigmentpellets, die sie an die Hornzellen weitergeben, für die das Pigment gleichsam einen Schutzschirm über dem Kern bildet. Vulnerables Erbmateriale im Zellkern ist so vor der schädlichen Wirkung der ultravioletten Strahlung im Sonnenlicht geschützt.

Grégoire (1999) beschrieb die Lederhaut (Dermis) als festes Gebilde aus Bindegewebe, das sich in seiner Zusammensetzung stark von der Oberhaut unterscheidet, die aus einigen Zelltypen besteht. Die Lederhaut ist auch der wichtigste Teil des aktiven Abwehrsystems der Haut, in dem spezielle weiße Blutzellen eine wichtige Rolle spielen, Viren und Bakterien erkannt und abtransportiert werden können. Die Lederhaut sorgt auch für die Elastizität und Zugfestigkeit der Haut. Wenn die Haut altert oder durch Sonnenlicht geschädigt wird, nehmen Elastizität und Resilienz ab. Die Lederhaut wird nicht wie die Oberhaut ständig erneuert. Eine Schädigung der Lederhaut ist daher immer als Narbe sichtbar. Bleibt eine Schädigung auf die Oberhaut beschränkt, heilt sie vollständig.

Die Unterhaut ist die Schicht, die die Haut von den Muskeln und Sehnen in unserem Körper trennt. Es gibt Blutgefäße (Nährstoff- und Sauerstoffversorgung), Lymphgefäße (Abtransport von Abfallstoffen) und Nerven (Tastsinn, Temperaturempfinden). Die Blutversorgung ist komplex und reguliert präzise die Versorgung der Lederhaut und der unteren Schichten der Oberhaut mit Nährstoffen und Sauerstoff. Die Blutgefäße in der Haut spielen auch eine wichtige Rolle bei der Regelung der Körpertemperatur. Durch die Erweiterung der Blutgefäße kann zusätzliche Wärme nach außen abgegeben werden, durch Vasokonstriktion kann die Wärmeabgabe reduziert werden, sodass keine Energie verloren geht.

11.11.2 Haut und Chemotherapie

Wenn ein Patient eine Chemotherapie erhält, treten häufig Hautprobleme auf. Die Haut enthält viele schnell wachsende Zellen, die von einer Chemotherapie betroffen sind.

Mögliche Beschwerden sind:

- trockene, schuppige Haut
- Ausschlag
- schnellere Verfärbung oder Hautschädigung durch die Sonne
- braune Flecken und braune Verfärbung
- weiße Flecken ohne Pigment
- Akne
- Rötung
- Jucken
- Hyper-/Hypopigmentierung

Nach Abschluss der Chemotherapie erholt sich die Haut in der Regel schnell.

Grundlegende Ratschläge für Chemotherapie-Patienten (Erasmus MC (Care guide) 2009):

- Von der Verwendung von Parfüm oder Roll-on-Deodorant, After-Shave und Rasierklingen wird abgeraten. Durch die Behandlung kann die Haut empfindlicher auf diese Produkte reagieren, was zu Reizungen oder einer Schädigung führen kann. Und Schädigungen erhöhen das Infektionsrisiko. Die Verwendung von Duschgel, Shampoo und Körperlotion ist zulässig.
- Make-up kann verwendet werden, solange Haut und Nagelbett gut zu sehen sind. Zum Beispiel sind Lidschatten und farbloser Lippenbalsam erlaubt, da sie einen sehr kleinen Teil der Haut bedecken und nicht spezifisch sind. Rouge, Puder und ähnliche Produkte

dürfen nicht verwendet werden, da sie eine größere Hautfläche bedecken und mögliche Hautanomalien maskieren.

- Es wird empfohlen, Badeschuhe und viel Kleidung zu tragen. Die Kleidung muss gewechselt werden, wenn sie sichtbar verschmutzt ist. Bei Fieber (Schweiß), trockener Haut (Hautschuppen) oder Anwendung von Creme ist jedoch ein Wechsel der Kleidung wünschenswert. Das Waschen kann in einer normalen Waschmaschine mit der Kleidung anderer Personen erfolgen. Sie muss jedoch bei mindestens 40 °C gewaschen werden.

11.11.3 Reaktion der Haut auf die Behandlung

Die Hautveränderungen hängen von der Art der Chemotherapie ab, die der Patient erhält. Zum Beispiel ist die Haut trockener und dunkler (= Pigmentierungsproblem) oder sie sieht dunkel oder grau aus. Auch die Struktur der Nägel kann sich verändern. Dies ist auf die Auswirkungen der Chemotherapie zurückzuführen. Der Patient sollte angewiesen werden, die tägliche Hautpflege den aufgetretenen Veränderungen anzupassen.

Sie können den Patienten anweisen (Erasmus MC (Care guide) 2009):

- beim Duschen oder Baden kein sehr heißes oder sehr kaltes Wasser zu verwenden.
- Produkte auf Alkoholbasis zu meiden. Sie trocknen die Haut aus.
- beim Duschen oder Baden keine parfümierte Seife zu verwenden. Ein wenig (Mandel-)Öl im Badewasser kann helfen, die Haut geschmeidig zu halten.
- eine milde, parfümfreie, feuchtigkeitsspendende Körperlotion oder Creme zu verwenden.

11.11.4 Haut und Ausschlag

Wenn der Patient unter Jucken, Schuppenbildung, Rissen und Brennen leidet, können Sie Folgendes empfehlen:

- Verwenden Sie besänftigende und schützende Cremes und Salben. Sie halten die Haut geschmeidig und verhindern, dass sie austrocknet. Beispiele für Hautcremes gegen trockene Haut: Lanette Creme und Cetomacrogol

Creme. Beispiel für eine Creme für sehr trockene Haut: Vaseline Lanette Creme.

- Hautausschlag darf nicht mit Anti-Akne-Wirkstoffen behandelt werden.

11.11.5 Haut und Akne

Eine Chemotherapie kann Akne verursachen. Dies ist eine Nebenwirkung, die bei unseren Patienten Unsicherheit erzeugt. Sie können den Patienten Folgendes raten:

- Lassen Sie die Haut in Ruhe.
- Waschen Sie die Haut mit nicht zu kaltem und nicht zu warmem Wasser und verwenden Sie keine Seife. Oder verwenden Sie ein pH-neutrales Duschgel.
- Trocknen Sie die Haut vorsichtig mit dem Handtuch ab.
- Kratzen und drücken Sie nicht.
- Ein Dermatologe kann eventuell eine spezifische topische Therapie empfehlen.

11.11.6 Empfehlungen bei Jucken

Durch die Behandlung kann die Haut austrocknen, was zu Jucken oder einem unangenehmen Kribbeln führen kann. Sie können den Patienten Folgendes raten:

- Nicht kratzen. Weisen Sie den Patienten an, die Nägel sehr kurz zu schneiden und sauber zu halten.
- Jucken verschlimmert sich manchmal durch Wärme oder durch Kontakt mit Kleidung oder Bettwäsche.
- Verwenden Sie eine kühle Salbe oder ein Mentholpulver (lokal), um das Jucken zu lindern. Dies gilt nur, wenn die Haut nicht verletzt ist.

11.11.7 Haut und Risiko von Blutungen und Infektionen

Eine Chemotherapie kann das Infektions- und Blutungsrisiko (vorübergehend) erhöhen. Beobachten Sie den Patienten auf Wunden, Blasen oder Verfärbungen. Bei plötzlicher Rötung der Haut oder bei Auftreten von Bläschen ist der behandelnde Arzt zu kontaktieren. Die Haut benötigt ein wenig zusätzliche Pflege.

11.11.8 Haut und Sonne

Sonne ist mit Vorsicht zu genießen, empfohlen wird die Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor (30–50). Der Patient muss bei direkter Sonneneinstrahlung vorsichtig sein, auch, wenn er sich im Schatten befindet aufgrund von reflektiertem Licht. Patienten können während der Chemotherapiephasen spazieren gehen oder im Garten arbeiten, vom Sonnenbaden ist aber abzuraten. Sie sollten zwischen 12 und 15 Uhr Sonne meiden. Eine Chemotherapie kann zu Haarausfall und schütter werdendem Haar führen. Auf der Kopfhaut besteht ein höheres Risiko für einen Sonnenbrand. Nach der Chemotherapie kann die Sonne zu einer stärkeren Verfärbung der Haut führen. Unsere Patienten müssen immer ihre Haut schützen. Es wird empfohlen, einen (Sonnen-)Hut oder eine Kappe zu tragen und die Arme zu bedecken. Die Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem Schutzfaktor von mindestens 30 ist äußerst wichtig.

11.12 Entlassung aus der stationären Versorgung

Bei Entlassung nach einer HSZT durchleben Patienten oft angsterfüllte Zeiten. Sie verlassen nun die „sichere“ Umgebung mit Ärzten und Pflegefachpersonen. Einige der Patienten haben das Gefühl, dass ihnen ihr eigener Körper nicht mehr verlässlich anzeigt, wenn es ihnen nicht gut geht.

Es ist ratsam, den Patienten über die allgemeinen Aspekte/Lebensregeln zu informieren, damit er seine tägliche Routine zu Hause wieder aufnehmen kann: Hausarbeit oder soziale Events.

11.12.1 Schule, Studium und Arbeit

- Patienten, die nicht mehr neutropenisch sind, können, wenn ihr körperlicher Zustand es zulässt, langsam wieder ihr Studium oder ihre Aktivitäten aufnehmen.

11.12.2 Hausarbeit

- Patienten können Aufgaben im Haushalt übernehmen und ausweiten. Für die meisten Patienten ist ein ganztägiger Job zu anstrengend. Bitten Sie sie, langsam zu beginnen. Es kann sehr anregend für Patienten sein, sich wieder „nützlich“ zu fühlen.

- Wenn der Patient neutropenisch ist, sollte von der Reinigung von Dingen wie Vogelkäfig und Hundekorb abgeraten werden. Katzentouletten und Vogelkäfige können leicht Keime (Toxoplasmose) übertragen. Wenn niemand diese Aufgabe übernehmen kann, empfehlen Sie dem Patienten, bei derartigen Reinigungsarbeiten Handschuhe zu tragen.
- Der Patient kann etwas Gartenarbeit betreiben, sollte Sand und/oder Erde aber nicht mit bloßen Händen berühren (Toxoplasmose) und Blätter und Abfälle meiden, da sie Pilzsporen freisetzen könnten. Es sollten Gartenwerkzeuge verwendet und (Haushalts-)Handschuhe getragen werden.
- Frische Blumen und Pflanzen können im Haus bleiben, aber empfehlen Sie den Patienten, regelmäßig das Blumenwasser zu wechseln.

11.12.3 Soziales

- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie mit ihrem behandelnden Arzt sprechen sollten, wenn sie Ausflüge ins Freie unternehmen möchten, z. B. in den Urlaub oder zum Camping. Dies ist besonders wichtig, wenn der Patient nach einer HSZT ins Ausland reisen möchte. Der Patient muss die hygienischen Bedingungen oder Impfungen berücksichtigen, die im Aufenthaltsland erforderlich sein könnten.
- Der Patient muss Besuche von kranken (ansteckenden) Personen in der Familie und/oder unter den Freunden vermeiden, bis die leukopathische Phase vorüber ist und solange er immungeschwächt ist.

11.12.4 Führen eines Fahrzeugs

- Der Patient sollte mit seinem behandelnden Arzt besprechen, wann er wieder ein Fahrzeug führen kann. Einige Medikamente oder eine Anämie können die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen, sodass die Fahrsicherheit nicht gewährleistet ist.

11.12.5 Sportliche Aktivitäten

- Geben Sie dem Patienten Informationen zum Aufbau seiner körperlichen Kraft und Kondition. Vielleicht werden in der näheren Umge-

bung des Patienten Rehabilitationsprogramme angeboten. Der Patient kann sich auch von einem Physiotherapeuten vor Ort informieren, wie er seine körperliche Kondition verbessert.

11.13 Erneute Aufnahme ins Krankenhaus

Die Patienten sind sich während und nach der HSZT oft nicht sicher, was sie in ihrem Leben beachten müssen und wie ihr körperlicher Zustand ist. Es ist wichtig, dass ambulante Patienten klare Informationen dahingehend erhalten, wann sie bestimmte Aktivitäten in ihrem sozialen und allgemeinen Leben wieder aufnehmen können. Der Patient muss umfassend darüber informiert werden, welche Regeln er in seinem Leben beachten muss, damit er nach diesem intensiven Behandlungszeitraum schneller unabhängig werden kann.

In der häuslichen Situation können nach der HSZT Nebenwirkungen oder Probleme auftreten. Der Patient sollte sich an das Krankenhaus oder den behandelnden Arzt wenden. In vielen HSZT-Zentren gibt es etablierte Notrufverfahren. Der Patient sollte diese kennen. Laut Erasmus MC (2009) Zорггids (Care Guide) sollten die Kontaktmomente wie folgt sein.

11.13.1 Dringende Beschwerden

Nach der HSZT sollten sie bei den folgenden Beschwerden (innerhalb und außerhalb der Sprechstunden) sofort Kontakt aufnehmen:

- Fieber (Temperatur über 38,5 °C)
- Schüttelfrost
- Blut im Stuhl oder Urin
- Nasenbluten
- Blutergüsse oder blaue Flecken ohne Trauma
- Schwierigkeiten beim Bewegen der Arme und/oder Beine
- Plötzliche Kurzatmigkeit
- Anhaltendes und ständiges Erbrechen
- Anhaltender Durchfall
- Plötzlicher/neuer Hautausschlag

11.13.2 Beschwerden

Nach der HSZT sollte der Patient bei Folgendem (innerhalb der Sprechzeiten) Kontakt aufnehmen:

- Kein Stuhlgang für mehr als 3 Tage
- Symptome einer Anämie wie starke Müdigkeit oder Schwindelgefühl
- Schmerzen im Mund
- Schwierigkeiten und Schmerzen beim Schlucken
- Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen
- Brennende und/oder schmerzende Augen
- Unzureichendes Trinken oder Wasserlassen

11.14 Pädiatrische Überlegungen

Fortschritte in der Behandlung und eine verbesserte Prognose führen dazu, dass mehr Kinder und Familien eine Krebserkrankung in der Kindheit erleben. Der Preis für höhere Überlebensraten sind aggressive Kombinationen aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation, von denen jede mit unerwünschten Wirkungen und psychosozialen Schwierigkeiten für Familien assoziiert sein kann (Meyler et al. 2010).

Die hämatopoetische Stammzellentransplantation (HSZT) kann Kinder und deren Familien betreffen und Depressionen, Angst, Burnout-Symptome und posttraumatische Belastungssymptome und auch posttraumatisches Wachstum auslösen, das Gefühle der inneren Stärke, engere Beziehungen zu Familienmitgliedern und Freunden sowie eine größere Wertschätzung des Lebens – Faktoren, die zu einem allgemeinen Wachstumsgefühl führen können – einschließt (Riva et al. 2014). Darüber hinaus können diese Therapien körperliche Spätfolgen haben, die auch für den Patienten und die Familie psychosoziale Konsequenzen haben können, lange nach dem Ende der Behandlung (Meyler et al. 2010).

Es ist wichtig, die allgemeinen Auswirkungen von Krebs in der Kindheit auf Familien zu verstehen, etwa die emotionalen Auswirkungen, die spezifischen Auswirkungen auf individuelle Familienmitglieder und die erweiterte Familie sowie die Störung des Familienlebens. Es muss berücksichtigt werden, wie sich die Krankheit auf das soziale Leben und die sozialen Netzwerke der Familie auswirkt und welche sozialen Folgen dies für die Familien hat (Meyler et al. 2010).

Es gibt viele spezifische psychologische Interventionen, die Kindern helfen, mit der Krebsbehandlung umzugehen. Wie von Weinstein und Henrich (2013) in ihrer Forschung zitiert, sind die Interventionen, die am häufigsten eingesetzt werden, um Kindern zu helfen, bevor sie sich einem schmerzhaften oder angstausslösenden Ver-

fahren unterziehen, die Aufklärung der Kinder über das Verfahren, die emotionale Unterstützung der Kinder durch Zuhören und Antworten auf die Befürchtungen und Sorgen der Kinder oder das Halten ihrer Hände und Ablenken der Kinder in passiver Form, etwa durch Musik, Fernsehen und Bücher, oder in aktiver Form, etwa durch Spielen, Geschichten erzählen, Singen und Seifenblasen. Weinstein und Henrich (2013) geben an, dass die laut den Berichten am seltensten von Pflegefachpersonen eingesetzten Strategien Atemübungen für die Entspannung des Kindes, Bücher, Kassetten und Videos, die die Kinder über ihre Behandlung informieren, sowie Hypnose waren. Alle diese psychologischen Interventionen sind wirksam zur Reduktion von Schmerz und Angst sowie zur Verbesserung der Akzeptanz medizinischer Behandlungen (Weinstein und Henrich 2013).

Weinstein und Henrich (2013) gaben außerdem an, dass einer der Hauptvorteile dieser psychologischen Interventionen darin besteht, dass Kinder von einem passiven und hilflosen Schmerz- und Angstzustand in einen Zustand der Kontrolle und Befähigung mit einer aktiven adaptiven Einstellung zum Leben gelangen. Durch diese Interventionen werden Kinder als aktive Teilnehmer in ihrer eigenen Versorgung angesehen. Durch die psychologische Vorbereitung der Kinder auf medizinische Verfahren und die Vermittlung von Bewältigungsstrategien können Pflegefachpersonen das Risiko für die Entwicklung von maladaptiven Verhaltensweisen und Psychopathologien reduzieren. (Meyler et al. 2010) zeigen, dass Ärzte und Pflegefachpersonen, die in der pädiatrischen Onkologie arbeiten, in einer einzigartigen Position sind, psychosoziale Probleme in der Kindheit zu identifizieren und zu behandeln.

Um Gefühle der Isolation und Hilflosigkeit zu verhindern, wird in den Kinderrechten in Krankenhäusern (EACH 2016) betont, dass Schritte unternommen werden sollten, um körperlichen und emotionalen Stress zu mindern. Das Personal sollte Situationen oder Handlungen vermeiden oder reduzieren, die vom Kind als belastend beschrieben werden. Das Personal sollte lernen, die Ängste oder Bedenken des Kindes und der Familie zu erkennen und entsprechend zu handeln, unabhängig davon, ob sie explizit zum Ausdruck gebracht werden oder nicht. Um emotionalen Stress zu mindern, sollten das Kind und die Familie emotionale Unterstützung erhalten.

Es ist wichtig, mit Angehörigen des multi-disziplinären Teams, wie Child-Life-Spezialis-

ten, Psychologen und Sozialarbeitern, zusammenzuarbeiten, die alle helfen können, das Kind und seine Familie psychologisch zu unterstützen (Weinstein und Henrich 2013). Es sollte Kontakt zu sozialen Diensten, Psychologen und therapeutischem Gesundheitspersonal sowie auf Anfrage religiöse Unterstützung oder Beratung angeboten werden, wobei der kulturelle Hintergrund der Familie zu berücksichtigen ist, sowie Kontakt zu Selbsthilfegruppen, relevanten Unterstützungsgruppen und Patienten- oder Verbraucherorganisationen (EACH 2016).

Für Kinder ist es wichtig, dass das Leben im Krankenhaus dem normalen Leben möglichst nahe kommt. Für Kinder im schulpflichtigen Alter ist der Schulunterricht ein wichtiger Teil davon. Die Schule ist auch ein wichtiger Teil des Lebens von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen, und eine Krebsdiagnose in der Kindheit kann die Wahrnehmung der Schule verändern. Krebs und seine Behandlung haben negative Auswirkungen auf die geistig-seelische und körperliche Gesundheit und führen oft zu einer vermehrten Abwesenheit von der Schule. Darüber hinaus können Behandlungen mit Bestrahlung und Chemotherapie, insbesondere bei Patienten, bei denen ein Tumor des Zentralnervensystems (ZNS) diagnostiziert wurde, die neurokognitive Funktion und den Bildungsgrad signifikant beeinflussen (Winterling et al. 2015).

Ergebnisse aus Studien von Winterling et al. (2015) zeigen, dass Überlebende scheinbar Bildungsniveaus erreichen, die denen von Kontrollgruppen vergleichbar sind, obwohl einige Studien darauf hindeuten, dass Überlebende häufiger ein Schuljahr wiederholen und zusätzliche Lernhilfe erhalten.

Außerdem ist die Sorge im Hinblick auf versäumten Unterricht ein großes Problem für Heranwachsende, die eine Chemotherapie beginnen.

Literaturhinweise

- Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(4):e146–53.
- Agulnik A, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz R, Hernandez C, Juárez Tobias S, de Jesus Loeza J, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Graetz DE. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric

- Early Warning System in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>. PMID: 35262714; PMCID: PMC8908074.
- Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux J, Derouin F. Fungal contamination of food in hematology. *Units Laboratoire de Parasitologie-Mycologie 1 and Service de Dietetique*, September 2000; 2014.
- Braamse AMJ. Psychological aspects of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Amsterdam: Ipskamp Drukkers Enschede; 2015.
- Coolbrandt A. Moed houden en moed verliezen: een kwalitatief onderzoek bij stamceltransplantatiepatiënten. Masterthese; 2005.
- Coyle MA. Transfer anxiety: preparing to leave intensive care. *Intensive Crit Care Nurs*. 2001;17:138–43.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006145.
- Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007;33(1):34–47. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(07\)33005-5](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(07)33005-5). PMID: 17283940.
- Deweirdt N, Vincke J. Patiënten door het ergste heen helpen. *Een onderzoek naar de ondersteuning van hematologische verpleegkundigen aan stamceltransplantatie- en acute myeloïde leukemiepatiënten*. Gent: Universiteit Gent; 2008.
- EACH and The European Association for Children in Hospital. EACH Charter & Annotations 2016. <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>.
- Elia M. THE ‘MUST’ REPORT Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility; 2003. [must-report.pdf \(bapen.org.uk\)](http://must-report.pdf(bapen.org.uk)).
- Erasmus MC Zorggids (Care guide). Hematology intended for patients with hematologic disease, including acute and chronic leukemia, (non) Hodgkin lymphomas and multiple myeloma. 2nd ed. Team Patient Communication; 2009.
- Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen database. Startpagina Bloedtransfusie beleid; 2022.
- Grégoire L. Inleiding anatomie/fysiologie van de mens. *Integraal*. 1999;2:232–45.
- Hesketh PJ, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1151–59. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3936-9>. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080920; PMCID: PMC5847067.
- Hill J, Holcombe C, Clark L, Boothby MRK, Hincks A, Fisher J, Salmon P. Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychol Med*. 2011;41(7):1429–36.
- Kluin-Nelemans JC, Tanasale-Huisman EA. *Hematologie*. Bohn Stafleu van Loghum. 2013;2:156, 158, 245, 248–9, 253–5.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3830–42.
- Kylea UG, Bosaeus I, De Lorenzoc AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchiori J-C, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
- Lee J, Jung Y, Jung Kim H, Koh Y, Lim C, Hong S, Won HJ. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO₂/FiO₂ score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1477–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.438>.
- Lo L, Rotteau L, Shojania K. Can SBAR be implemented with high fidelity and does it improve communication between healthcare workers? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e055247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055247>.
- LODHS National consultation dieticians hematology and stem cell transplantation, hygienic food with a weakened immune system - Nutrition and Cancer Info. 2020 hygienic food directive.
- Ludikhuizen J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the modified early warning score. *J Crit Care*. 2012;4:424.e7–13.
- Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, Kielstein JT, Ganser A, Eder M, Beutel G. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1483–92. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>.
- Meyler E, Guerin S, Kiernan G, Breatnach F. Review of family-based psychosocial interventions for childhood cancer. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(10):1116–32. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq032>. Epub 2010 May 5. PMID: 20444851.
- Morgan R, Lloyd-Williams F, Wright M, Morgan-Warren RJ. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. 1997. <https://www.scienceopen.com/document?vid=28251d22-8476-40a6-916d-1a34796816e4>.
- Murray JS, Williams LA, Pignataro S, Volpe D. An integrative review of pediatric early warning system scores. *Pediatr Nurs*. 2015;41(4):165–74.
- NCCN. 2002. https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/pdf/nccn_distress_thermometer.pdf.
- Netters FJS, Huls G, Tichelaar YIGV, Reyners AKL, Kluin-Nelemans JC, Zijlstra JG. Evidente toename in overleving van hematologische patiënten opgenomen op de intensive care. *Nederlands tijdschrift voor hematologie*. 2010;8:339–44.
- Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjöden PO. Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):376–84.
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011;30(2):135–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21035927.
- Özlem F, Sümeyye A. Development and validation of the oral mucositis risk assessment scale in hematology. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(3):151159.

- Peigne V, Rusinova K, Karlin L, Darmon M, Femand JP, Schlemmer B, Azoulay E. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:512–8.
- Porchet F. *Interdisciplinary communication.* Berlin: Springer; 2006.
- Lieshout RV, Tick LW, Laat DD, Custers S, Dekker IM, Douma MD, Kalter D, Kranenburg S, Lee DVD, Rhooen-Bruijnzeel P, Schlösser I, Somer M, Tilborg CJV, Visser WK, Schouten HC, Beijer S. Adherence to guidelines on nutrition support during intensive treatment of acute myeloid leukemia patients: A nationwide comparison. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2020;39:242–50.
- Riesenber LA, Leitzsch J, Little BW. Systematic review of handoff mnemonics literature. *Am J Med Qual.* 2009;24(3):196–204. <https://doi.org/10.1177/1062860609332512>. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269930.
- Riva R, Forinder U, Arvidson J, Mellgren K, Toporski J, Winiarski J, Norberg A. Patterns of psychological responses in parents of children that underwent stem cell transplantation. *Psycho-Oncology.* 2014;23(11):1307–13.
- Saillard C, Bliase D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:1050–61.
- Sanquin. 2016. https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/over-sanquin/over-sanquin/37356/Sanquin_jaarverslag_2016.pdf.
- Sonbol M, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, Murad M, Khara N. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2019;9(4):425–33.
- Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Surviv.* 2010;4(2):87–100.
- Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(2):185–94.
- Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(8):2447–60.
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM.* 2001;94:521–6.
- Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3746–51.
- Tripnet. Trip, hemo- en biovigilantie. 2017. www.tripnet.nl.
- Ursula G. Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D. De Lorenzo, Paul Deurenberg, Marinos Elia, José Manuel Gómez, Berit Lilienthal Heitmann, Luisa Kent-Smith, Jean-Claude Melchior, Matthias Pirlich, Hermann Scharfetter, Annemie M.W.J. Schols, Claude Pichard, Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition.* 2004;23(5):1226–43.
- Vademecum. 2020. <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/transfusiebeleid/transfusiereacties/soortentransfusiereacties>.
- van Sebille Y, Stansborough R, Wardill H, Bateman H, Gibson R, Keefe D. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(11):50.
- Ven van der M, Silderhuis VM, Brouwer RM. Patiënten met een hematologische maligniteit op de Intensive Care. *Ned tijdschrift Geneeskunde.* 2009;153:A582.
- Weinstein AG, Henrich CC. Psychological interventions helping pediatric oncology patients cope with medical procedures: a nurse-centered approach. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(6):726–31.
- Winterling J, Jervaeus A, Sandeberg Af M, Johansson E, Wettergren L. Perceptions of school among childhood cancer survivors: a comparison with peers. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2015;32:201–8. <https://doi.org/10.1177/1043454214563405>.
- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(4):321–9.
- Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Huber G, Kleindienst N, Ulrich CM, Bohus M. Physical exercise training versus relaxation in allogeneic stem cell transplantation (PETRA study) - rationale and design of a randomized trial to evaluate a yearlong exercise intervention on overall survival and side-effects after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Cancer.* 2015;15:619.
- World Health Organization (WHO). 2017. http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) lizenziert, die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie auf den/die Originalautor(en) und die Quelle ausreichend verweisen und einen Link zur Creative Commons Lizenz einfügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr beabsichtigter Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

12

John Murray, Jacqui Stringer und Daphna Hutt

Zusammenfassung

Die akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD) ist eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation (HZT) unterziehen, und betrifft etwa 30–40 % der Empfänger. Prävention bleibt das Ziel, und die Einführung von Cyclophosphamid nach Transplantation im haploidenten Transplantationsumfeld verändert die Landschaft. Die GvHD-Diagnose ist kompliziert, und die Einstufung und Stadieneinteilung variieren je nach dem verwendeten Instrument und dem Transplantationszentrum. Bei der Mehrzahl der Patienten, die eine GvHD entwickeln, stellen Kortikosteroide weiterhin die Erstlinienbehandlung sowohl für akute als auch für chronische Formen der Erkrankung dar. Empfängern, die refraktär gegenüber systemischen Steroiden sind, stehen eine Vielzahl von Zweit- und Drittlinienoptionen zur Verfügung. Ein Versorgungsstandard wurde aufgrund der schlechten Evidenz aus kleinen und begrenzten randomisierten kontrollierten Studien noch nicht global vereinbart. Allerdings gaben die relativ neue REACH-Studie (Zeiser et al. *N Engl J Med.* 382(19):1800–10, 2020; Zeiser et al. *N Engl J Med.* 385(3):228–38, 2021) und die ROCKstar-Studien (Cutler et

al. *Blood.* 38(22):2278–89, 2021) Klinikern neue und wirksame Therapien an die Hand. Die unterstützende Behandlung ist von größter Bedeutung und die Pflegefachperson steht im Mittelpunkt der Patientenversorgung und ist am besten in der Lage, den Patienten und seine Familie bei dieser oft lange andauernden Komplikation zu beraten.

Schlüsselwörter

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung ·
Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

12.1 Was ist die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)?

12.1.1 Definitionen

Die *akute Graft-versus-Host-Erkrankung* (aGvHD) ist eine Reaktion von Immunzellen des Spenders gegen das Wirtsgewebe. Die drei wichtigsten Strukturen, die von akuter GvHD betroffen sind, sind Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt (Zeiser 2019).

Die *chronische Graft-versus-Host-Erkrankung* (cGvHD) ist ein Syndrom variabler klinischer Merkmale, das Autoimmunerkrankungen und anderen immunologischen Erkrankungen ähnelt. Die Manifestationen einer chronischen GvHD können auf ein einzelnes Organ oder eine einzelne Stelle beschränkt oder breit gestreut sein, mit tiefgreifenden Auswirkungen auf die Lebensqualität (Jagasia et al. 2015).

J. Murray (✉) · J. Stringer
The Christie NHS Foundation Trust & The University of Manchester, School of Medical Sciences, Manchester, Vereinigtes Königreich
E-Mail: j.murray10@nhs.net; jacqui.stringer3@nhs.net

D. Hutt
Department of Paediatric Haematology-Oncology and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
E-Mail: dhutt@sheba.health.gov.il

12.2 Hintergrund zur GvHD

Das *New England Journal of Medicine* berichtete 1957 über die Infusion von Knochenmark in Patienten durch E. D. Thomas und Kollegen nach Strahlen- oder Chemotherapie. Präklinische Studien an Tieren zeigten, dass die Transplantation

von Splenozyten aus nicht-onkogenen Spenderstämmen die hämatopoetische Erholung förderte, aber zu einer schweren Erkrankung führte, die durch Anorexie, Gewichtsabnahme, Durchfall, struppigem Fell und letztlich Tod gekennzeichnet war. Sie wurde damals als „sekundäre Krankheit“ oder „Runt Disease“, später dann als Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) bezeichnet. Es war klar, dass es sich nicht um die Wirkung einer der Konditionierungstherapien handelte, sondern eine Verbindung zu einem immunvermittelten Syndrom bestand (Wolff et al. 2012).

Die GvHD, sowohl akut als auch chronisch, ist die Hauptursache für die Mortalität unabhängig von einem Krankheitsrezidiv und mit einer hohen Morbidität verbunden, die die Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (Gooptu und Antin 2021). Der Erfolg einer allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) hängt jedoch von der gleichzeitigen Graft-versus-Tumor (GvT)-Wirkung ab. Die aGvHD ist also nicht nur schlecht. Die Symptome und Nebenwirkungen können unangenehm und manchmal schädlich und in schweren Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist jedoch gut dokumentiert, dass ein gewisser Grad an aGvHD von Vorteil ist. Es wurde festgestellt, dass die Rezidivraten nach der Allotransplantation bei Patienten mit aGvHD im Vergleich zu Patienten ohne aGvHD am niedrigsten waren (Baron et al. 2012). Daher sind breit angelegte immunsuppressive Strategien weniger attraktiv, da diese den GvT-Nutzen dämpfen können. Ein Rezidiv ist für einen signifikanten Anteil von Behandlungsversagen nach einer HSZT verantwortlich; daher sind Strategien zur GvHD-Prävention mit minimalen Auswirkungen auf die GvT das, was man in der Transplantation anstrebt (Magenau und Reddy 2014). Die Einführung von Cyclophosphamid nach erfolgter Transplantation könnte in mehreren Prüfplänen ein Schritt hin zu einer besseren Prophylaxe und Prävention von GvHD sein (Gooptu und Antin 2021).

Früher wurde die GvHD vor Tag 100 als „akut“ und nach Tag 100 als „chronisch“ bezeichnet. Es ist aber inzwischen anerkannt, dass es manchmal eine „Überlappung“ zwischen den beiden geben kann, daher werden die Symptome unterstützend zur Diagnosestellung herangezogen. Die Haut ist das am häufigsten betroffene Organ, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt (GI) und dann der Leber. Typischerweise entwickelt die Haut einen Ausschlag, der oft, aber nicht immer zuerst an den Handflächen und Fußsohlen auftritt und sich rasch auf den Rest des Körpers ausbreiten kann.

Gastrointestinale und Leber-GvHD-Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, auffällige Leberenzymwerte und Ikterus sind bei akuten und chronischen Formen der GvHD ähnlich.

Gemäß dem NIH-Konsens von 2014 umfasst die aGvHD die klassische aGvHD (makulopapulöser erythematöser Ausschlag, gastrointestinale Symptome oder cholestatische Hepatitis), die innerhalb von 100 Tagen nach der HZT oder Infusion von Spenderleukozyten auftritt. Im weiteren Sinn umfasst die aGvHD auch die persistierende, rezidivierende oder spät einsetzende aGvHD, die mehr als 100 Tage nach der Transplantation oder der Infusion von Spenderleukozyten auftritt. Das Vorliegen einer GvHD ohne diagnostische oder charakteristische cGvHD-Manifestationen definiert die breite Kategorie der aGvHD (Vigorito et al. 2009; Jagasia et al. 2015).

12.3 Akute GvHD

Übersicht: Eine aGvHD tritt nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation auf, ist eine Reaktion von Immunzellen des Spenders gegen Wirtsgewebe und nach wie vor eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität (Greinix 2008). Eine hochdosierte Chemotherapie +/- Strahlentherapie führt zu Zellschäden, die zu einem Entzündungsprozess führen; die aktivierten Spender-T-Zellen interagieren mit den Epithelzellen des Wirts. Etwa 35–50 % der HSZT-Empfänger entwickeln eine aGvHD (Dignan et al. 2012). Es gibt mehrere Faktoren, die die Entwicklung einer aGvHD beeinflussen können: die Stammzellquelle, das Alter des Patienten, das Konditionierungsregime und die verwendete GvHD-Prophylaxe. aGvHD kann mit Fieber mit negativer Blutkultur assoziiert sein. Biopsien der Haut und des gastrointestinalen Gewebes (seltener der Leber) werden häufig entnommen, obwohl die Diagnose einer aGvHD regelmäßig auf Basis der klinischen Symptome gestellt wird. Eine Biopsie ist nützlich zur Differenzierung von anderen Diagnosen, die eine GvHD imitieren können, wie z. B. eine Virusinfektion (Hepatitis, Kolitis) oder Arzneimittelreaktionen (die Hautausschlag verursachen). Die modifizierten Glucksberg-Seattle-Kriterien (Przepiorka et al. 1995), das International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) (Rowlings et al. 1997) und Mount Sinai aGvHD International Consortium (MAGIC) Kriterien (Harris et al. 2016) werden weithin verwendet und geben

für jedes Organ einen Grad (Grad 0–IV) und seine Beteiligung an. Die fehlende Standardisierung der Einstufung hat zu Schwierigkeiten beim Vergleich von Patientengruppen in verschiedenen Zentren geführt.

12.4 Pathophysiologie der GvHD

In den 1960er Jahren schlug Billingham (1966) drei zentrale Grundsätze für die Entwicklung der GvHD vor. Diese sind:

1. Das Vorhandensein von immunkompetenten Zellen des Spenders.
2. Die Unfähigkeit des Empfängers, Spenderzellen abzustößeln.
3. Die Histokompatibilitätsunterschiede zwischen Spender und Empfänger.

Mittlerweile weiß man, dass die Spender-T-Zellen eine zentrale Rolle bei der Vermittlung einer GvHD nach Interaktionen mit aktivierten Wirtszellen und Antigen-präsentierenden Zellen (APC) des Spenders spielen. Ein komplexes Netzwerk aus Zytokinen, Chemokinen, zellulären Rezeptoren und Immunzell-Untergruppen moduliert dann die T-Zell-/APC-Interaktionen, die zur Einleitung und Aufrechterhaltung der GvHD führen (Magenau und Reddy 2014).

Der dreiphasige Prozess einer aGvHD umfasst:



Schließlich werden entzündliche Zytokine wie Interleukin-1 und Gewebesnekrosefaktor-alpha freigesetzt, die eine Gewebesnekrose hervorrufen.

Die akute GvHD wird teilweise durch das Vorhandensein von Zellen moduliert, die Immunantworten hemmen können, insbesondere sind dies regulatorische T-Zellen (Magenau und Reddy 2014) (Abb. 12.1).

Sowohl durch die Prävention als auch die Behandlung der aGvHD wird versucht, den dreistufigen pathophysiologischen Zyklus zu durchbrechen. Die meisten aktuellen Behandlungsmöglichkeiten bei aGvHD betreffen mehr als ein Ereignis in diesem Zyklus durch relativ unspezifische immunsuppressive und entzündungshemmende Mechanismen (Greinix 2008).

Die intensitätsreduzierte Konditionierung enthält in der Regel Medikamente wie Campath-1H oder ATG, die T-Zellen abbauen. Dies reduziert das anfängliche Risiko einer aGvHD, erhöht jedoch das Risiko infektiöser Komplikationen wie CMV und auch das Risiko einer spät einsetzenden aGvHD und cGvHD. Bis zu 50 % der Patienten entwickeln trotz Prophylaxe eine aGvHD (Mohty et al. 2020).

12.4.1 Risikofaktoren

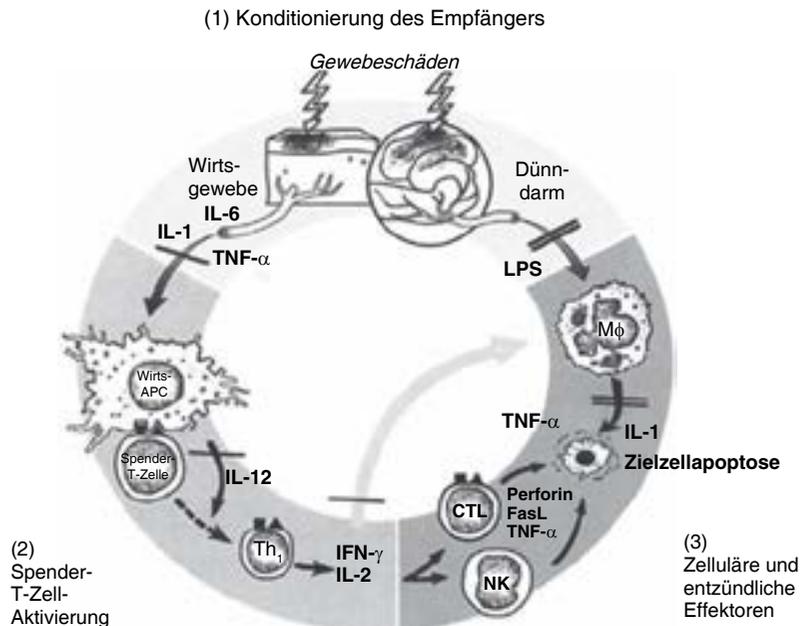
Zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer aGvHD erhöhen können, gehören ein älterer Empfänger/Spender, Geschlechts-Mismatch und hier vor allem eine mehrgebärende Spenderin für einen männlichen Empfänger. Darüber hinaus scheint die Intensität der vorbereitenden Behandlung mit einer erhöhten Inzidenz von aGvHD zu korrelieren. Dieser Effekt kann auf größere Gewebeschäden durch die vorbereitende Behandlung zurückzuführen sein, die diese Gewebe für eine stärkere Entzündung durch die alloreaktiven Zellen prädisponieren. Höhere Strahlendosen führen ebenfalls häufiger zu einer GvHD. Ebenso hat nun die Anwendung von nicht myeloablativen Vorbereitungsregimes in einigen Studien zu einer geringeren Inzidenz von aGvHD geführt (Jacobsohn und Vogelsang 2007).

12.4.2 Symptome einer aGvHD

12.4.2.1 Haut

Eine akute GvHD kann einen Ausschlag verursachen, der in der Regel flach und rot ist und häufig zuerst an den Händen, Füßen, um die Ohren und am oberen Brustkorb auftritt. Dieser kann sich schnell ausbreiten und den ganzen Körper bedecken. Er juckt und schmerzt oft, aber nicht immer, und kann sich wie ein Sonnenbrand anfühlen. Eine Biopsie kann durchgeführt werden, hat aber nicht immer eine diagnostische Aussagekraft. Bei der Untersuchung können die Merk-

Abb. 12.1 Die drei Phasen der akuten GvHD, wie von Ferrara und Kollegen beschrieben (Aus Hill und Ferrara 2000. Nachdruck mit Genehmigung)



male Apoptose an der Basis der Reteleisten der Epidermis, Dyskeratose, Exozytose von Lymphozyten, Satelliten-Lymphozyten angrenzend an dyskeratotische epidermale Keratinozyten und perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat in der Dermis umfassen (Ferrara und Deeg 1991).

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos ist die Durchführung einer Biopsie oft äußerst schwierig, aber wenn sie durchgeführt wird, zeigt die Histologie Endothelitis, lymphozytäres Infiltrat in den Pfortaderbereichen, Pericholangitis und Zerstörung der Gallengänge (Dignan et al. 2012).

12.4.2.2 Gastrointestinal

Zu den Symptomen gehören Gewichtsverlust, Magenbeschwerden und -schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Die Diarrhö kann reichlich Sekrete enthalten und aufgrund von Ulzeration der Schleimhaut auch zu Blutungen führen. Es muss ausgeschlossen werden, dass es sich um Wirkungen von Hochdosistherapien und Infektionen handelt. Eine Biopsie ist in dieser Patientengruppe aufschlussreicher und kann Apoptosekörper an Kryptenbasen, Kryptenulzeration und ein abgeflachtes Oberflächenepithel aufzeigen (Dignan et al. 2012).

12.4.2.3 Leber

Ein Ikterus aufgrund von Hyperbilirubinämie ist das Kennzeichen einer fortgeschrittenen Leber-GvHD mit einem cholestatischen Muster von erhöhtem konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT) und kann mit Pruritus assoziiert sein. Es gibt ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen, die in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden sollten, wie z. B. Lebervenenverschlusskrankheit, Arzneimitteltoxizität und Infektion.

12.4.3 Klassifikation der akuten GvHD: Grad I-IV

Die akute GvHD hat eine signifikante transplantationsbezogene Mortalität (*transplant-related mortality*, TRM), mit einer TRM von ca. 28 % für Grad 0-I (leicht), und einer TRM von 43 %, 68 % bzw. 92 % für Grad II, III und IV (sehr schwer) (Greinix 2008).

12.4.4 Prävention der GvHD

Prophylaxe: Die GvHD-Prophylaxe für die volle Allotransplantation basiert auf Calcineurin-Inhibitoren (CNI) zusammen mit kurzzeitigem Methotrexat (MTX) (Gooptu und Antin 2021). Die Wirkung beruht auf der Beeinflussung der kalziumabhängigen Interleukin-2 (IL-2)-Genaktivierung bzw. des De-novo-Purinstoffwechsels. CNI und MTX wirken synergistisch in der nichtselektiven Hemmung der Lymphozytenaktivierung und -proliferation. Die Kombination von Ciclosporin und MTX oder

Tacrolimus und MTX als Prophylaxe für aGvHD hat sich als jeder Einzelwirkstoffbehandlung überlegen erwiesen (Greinix 2008).

12.4.5 Medikationen für die GvHD-Prophylaxe

Die Standardmedikamente, die hier verbreitet angewendet werden, sind nachfolgend aufgeführt.

Ciclosporin (CsA) wird als intravenöse Infusion verabreicht, in der Regel beginnend 1–2 Tage vor der HSZT-Infusion, um zum Zeitpunkt der Transplantation bereits einen wirksamen CsA-Spiegel zu erreichen. Wenn der Patient eine Tablettengabe wieder vertragen kann, wird auf orale Gabe umgestellt. Ciclosporin bindet an Cyclophilin und verhindert die Bildung von NFAT (nuclear factor of activated T-cells), eines Transkriptionsfaktors, der die Gentranskription für Lymphokine, einschließlich Interleukin-2 und Interferon gamma, initiiert. Dies führt zur Unterdrückung der Zytokinproduktion und anschließenden Hemmung der T-Zell-Aktivierung (Greinix 2008).

Methotrexat (MTX) ist ein antiproliferativer Wirkstoff, der bei Transplantationen mit voller Konditionierung an den Tagen 1, 3, 6 und 11 nach der HSZT intravenös verabreicht wird. Er verhindert die Teilung und klonale Expansion von T-Zellen. Es ist wichtig, dass alle vier Dosen verabreicht werden. Allerdings macht eine schwere Mukositis (Grad IV) oft die Gabe der vierten und letzten Dosis unmöglich; sie wird nach Ermessen des Arztes verabreicht.

Mycophenolat-Mofetil (MMF), das hauptsächlich bei Transplantationen mit intensitätsreduziertem Konditionierungsregime verwendet wird, ist ein Antimetabolit, der zu einer nicht-kompetitiven reversiblen Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase führt. Dies führt zu einer selektiven Hemmung von Lymphozyten, Purinsynthese und Proliferation. Die Patienten weisen im Vergleich zu Methotrexat weniger Mukositis und eine schnellere Neutrophilenerholung auf (Greinix 2008).

Tacrolimus bindet an das FK506-Protein 12, ein anderes Protein als bei CsA, der letzte Schritt ist bei den beiden jedoch identisch (Greinix 2008).

Sirolimus ist ein natürliches Makrolid-Antibiotikum, das seine immunsuppressive Wirkung ausübt, indem es die Zytokin-gesteuerten Signalwege der T- und B-Zellen über die mTOR-Blokade hemmt und insbesondere die Progression

von Zellen von der G1- zur S-Phase hemmt. Der Vorteil besteht darin, dass Sirolimus ein völlig anderes Toxizitätsprofil hat als Calcineurin-Inhibitoren und in Kombination mit diesen angewendet werden kann (Dignan et al. 2012).

Campath-1H oder Alemtuzumab wird in einer Vielzahl von Dosen von 30 bis 90 mg verabreicht und hängt von der Zellquelle und dem Grad der Nichtübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger ab. Es ist ein unkonjugierter humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der auf das CD52-Antigen auf den T- und B-Lymphozyten sowie auf Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen und dendritischen Zellen abzielt. Der größte Nachteil dieses Medikaments ist die Zunahme von Infektionen aufgrund der verlängerten Lymphopenie. CMV-Reaktivierungen und -Infektionen sind in dieser Patientenkohorte besonders problematisch und erfordern eine strenge Überwachung (Dignan et al. 2012).

Antithymozytenglobulin (ATG) verringert die T-Zellen und führt ebenfalls zu Virusinfektionen. Reaktivierungen des Epstein-Barr-Virus (EBV) können problematisch sein und zu einer lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) nach erfolgter Transplantation führen.

Cyclophosphamid nach erfolgter Transplantation (PT-Cy) wird bei haploidenten Transplantationen verwendet und es ermöglicht eine Transplantation bei HLA-Inkompatibilität, da es sowohl die Abstoßung durch den Wirt als auch die GvHD behandelt.

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das selektiv die Costimulation der T-Zelle hemmt und als aGvHD-Prophylaxe wirksam ist (Ngwube et al. 2020).

12.4.5.1 Anfangsbehandlung der akuten GvHD

Trotz all der neuen Fortschritte im Verständnis und in der Behandlung von GvHD sind Steroide weiterhin die beste Behandlung und Erstlinientherapie. Der Wirkmechanismus von Steroiden bei aGvHD ist unklar, steht aber höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Unterdrückung von Zytokinen, wie der Prävention der Synthese von Interleukin-1 durch Antigen-präsentierende Zellen und Lymphozytenaktivitäten (Greinix 2008).

Grad I: sollte keine systemische Behandlung erfordern. Wenn die CsA-Spiegel optimiert sind, können topische Steroide in Verbindung mit einem Emollients zusammen mit einem Antihistaminikum für juckende Haut einge-

führt werden.

Grad II: Grad II oder höher erfordert wahrscheinlich eine systemische Behandlung. Wenn der Patient nach der Optimierung von CNI und topischer Therapie von Grad I zu Grad II fortschreitet, sind systemische Kortikosteroide indiziert. Patienten mit Grad-II-Symptomen sollten systemische Steroide wegen ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften erhalten, wobei die lokalen Richtlinien für die Dosierung zu befolgen sind. Einige Patienten mit GI-Symptomen können von Budesonid als steroidsparende Behandlung profitieren, da es als nicht resorbierbare Therapie angesehen wird.

Grad III und IV: erfordert eine Behandlung mit systemischen Steroiden. Wenn gastrointestinale Symptome das Hauptmerkmal sind, sollten die Steroide intravenös verabreicht werden, um Probleme mit der Resorption aufgrund von Erbrechen, Diarrhö und abnormer Schleimhaut zu verhindern.

Steroide sind eine wirksame Behandlung bei etwa 40 % der Personen, wobei 30 % ein langanhaltendes Ansprechen und eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % nach 1 Jahr aufweisen. Die Haut spricht mit 40 % am besten an, während die Ansprechrate bei Patienten mit Leberbeteiligung bei 15–35 % und bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen bei 45 % liegt. Je niedriger der Grad der aGvHD und je weniger Organe betroffen sind, desto besser ist das Ansprechen auf Steroide (Greinix 2008). Mohty et al. (2020) weisen darauf hin, dass Kortikosteroid-Refraktärität nach 3 Tagen Behandlung mit 2 mg/kg Methylprednisolon oder keine Verbesserung nach 7 Tagen oder Progression zu einem neuen Organ oder Rezidiv während oder nach einem Ausschleichen auftritt.

12.4.6 Zweitlinientherapien bei aGvHD

Wenn die Erstlinientherapie versagt hat, gibt es unter anderem folgende Optionen:

Ruxolitinib: in den USA im Mai 2019 für die Behandlung von kortikosteroidrefraktärer GvHD bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren zugelassen. Die REACH 1-Studie lieferte die klinische Evidenz (Jagasia et al. 2020) und wurde durch REACH 2, Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie, bestätigt. Ruxolitinib zielt auf mehrere Signalwege ab, kann Neutropenie verursachen und das Infektionsrisiko erhöhen (Wolff et al. 2021).

Extrakorporale Photopherese: 8-Methoxypsoralen (8-MOP) ist ein photoaktivierter Wirkstoff, der kovalent an DNA-Pyrimidin-Basen, Zelloberflächenmoleküle und zytoplasmatische Komponenten in den exponierten kernhaltigen weißen Zellen bindet und einen letalen Defekt verursacht. Er wird dem Blut eines Patienten nach Entnahme durch eine Zellseparatormaschine zugegeben, die Zellen werden dann ultraviolettem Licht A (UVA) ausgesetzt und dem Patienten wieder zugeführt. Auf die Reinfusion folgt die Apoptose der Zellen innerhalb der nächsten 24–48 Stunden. Der Wirkmechanismus ist derzeit noch nicht vollständig geklärt (Cho et al. 2018). Die Reinfusion und die nachfolgende Phagozytose durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) können die Immunhomöostase durch Modulation der Zytokinproduktion und Toleranzinduktion der APC regulieren (Bladon und Taylor 2006). ECP ist eine sichere Behandlung, da sie relativ minimale Nebenwirkungen, wie Hypotonie, Fieber, Hämoglobinabfall, Photophobie und Müdigkeit, nach dem Verfahren hat. Das Verfahren wird in den meisten Zentren von hochqualifizierten Apherese-Pflegefachpersonen durchgeführt.

12.4.7 Überlegungen zur Pflege bei aGvHD

Zusätzlich zu systemischen Behandlungen gibt es oft topische Behandlungsmethoden sowie eine allgemeine Versorgung, die Pflegefachpersonen Patienten anbieten können und die zu einer Linderung der häufig belastenden Symptomen der aGvHD führen. Nachstehend finden Sie einige Hinweise, die bei der Versorgung von Patienten mit aGvHD, die die Haut oder den Gastrointestinaltrakt betreffen, zu berücksichtigen sind.

12.4.8 Haut

Basis-Hautpflege

Das Wichtigste bei Patienten mit kutaner aGvHD ist die Aufrechterhaltung der Integrität der Haut. Die folgenden Vorschläge sind dabei Schlüsselfaktoren: Regelmäßige Anwendung bevorzugter Emollienzen (z. B. QV, Hydromol, Diprobase). Empfehlen Sie das Auftragen einer dünnen Schicht (genügend, um die Haut schimmern zu lassen) in Richtung des Haarwuchses. „Reiben“ Sie nach Möglichkeit nicht, denn das verstärkt

Weitere Zweit- und Drittlinientherapien werden nachfolgend besprochen.

<i>Zweitlinientherapien</i>				
Antitumornekrose	Infliximab	Etanercept		
mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitoren	Sirolimus			
<i>Drittlinientherapien</i>				
Mesenchymale Stammzellen MSC				
Alemtuzumab				
Pentostatin				
Methotrexat				
Tyrosinkinase-Inhibitor	Imatinib			

Oft werden mindestens zwei Zweitlinientherapien angewendet, bevor zu einer Drittlinienbehandlung übergegangen wird

Schmerzen oder Jucken. Als Mengenrichtwert für Erwachsene gilt ein durchschnittlicher Bedarf von 500 g/Woche und für Kinder von 250 g/Woche. Verwendung von Bade-/Duschpräparaten (z. B. Dermol, QV, Hydromol) anstelle von Seife, Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor (z. B. SunSense LSF 50+) und bei Bedarf lokalisierte Anwendung von topischen juckreizstillenden Mitteln (z. B. Dermacool 0,5–1 %). Wenn die Haut noch schuppig ist, kann dem Patienten empfohlen werden, Lipide (z. B. Kokosöl) zusätzlich zu den Emollienten aufzutragen. Cremes gleich hoher Qualität, die Aloe-vera-Gel enthalten, sind oft sehr besänftigend (Hinweis: Verwenden Sie Aloe Vera Gel nicht allein, es trocknet die Haut aus). Topische Immunmodulation (z. B. Steroid-/Tacrolimus-Creme) sollte gemäß lokalem Prüfplan verschrieben werden; es gibt jedoch einige allgemeine Regeln über die Anwendung topischer Steroide: Bedenken Sie die Wirkstärke/-dauer des verwendeten Produkts in Bezug auf das Alter des Patienten und den Körperbereich, auf den es angewendet wird. Immer dünn auftragen – einmal täglich ist in der Regel ausreichend. Wenn die Haut nässt, ist eine Creme/Lotion besser geeignet, wenn sie trocken/schuppig ist, ist eine Salbe zu bevorzugen. Steroide sollten zu einem anderen Zeitpunkt auf Emollienten (im Abstand von mindestens 30 Minuten) aufgetragen werden, um eine wirksame Absorption zu gewährleisten, und denken Sie daran, dass die Anwendung bei verletzter Haut kontraindiziert ist.

Topisches Management spezifischer Stadien der kutanen aGvHD/des makulo-papulösen Ausschlags (pruriginös/schmerzhaft).

Emollienten sind für das Management in allen Stadien entscheidend. Bei empfindlicher, gereizter Haut wird ein zu dickflüssiges Emollient nicht angewendet werden, während ein zu „dünn“ als unwirksam wahrgenommen wird.

Topische Steroide: Jedes Krankenhaus hat ein eigenes Protokoll für die Verschreibung topischer Steroide, das eingehalten werden sollte.

Mentholcreme (0,5–1 %, z. B. Dermacool) kann für die Behandlung von schmerzhafter und juckender Haut nützlich sein, muss aber mit Vorsicht angewendet werden, da sie bei großflächiger Anwendung beim Patienten ein beträchtliches Kältegefühl hervorrufen kann. Die Anwendung sollte daher besser auf fokale Bereiche mit extremem Juckreiz/Schmerz beschränkt bleiben.

Kleidung aus medizinischer Spezialseide (z. B. Dermasilk, Espere Healthcare): Es lohnt sich, die ganzheitliche Versorgung des Patienten zu erkunden. Viele Kleidungsmaterialien können Reizungen verursachen – selbst natürliche Materialien wie Baumwolle. Wenn großflächige Bereiche des Rumpfes betroffen sind, ist es sinnvoll, die Verwendung von medizinischer Spezialseide vorzuschlagen, da diese nur minimale Reizungen verursacht. Sie kann in einigen Ländern verschrieben werden. Wenn dies nicht möglich ist, kann alternativ Kleidung aus Bambus empfohlen werden.

Ihr Krankenhaus verfügt möglicherweise über ein Protokoll speziell für Patienten mit bullöser Schuppung. Die Behandlung wäre ähnlich wie bei Personen, die schwere Verbrennungen erleiden. Ein Beispiel wäre eine Spülung mit sterilem Wasser, die Anwendung einer antibakteriellen Creme (z. B. Flamazin) und der Schutz des Bereichs vor Luft, um Schmerzen und Infektionsrisiken zu minimieren. Die Creme kann direkt auf sterile OP-Mullbinden aufgetragen und um den Patienten gewickelt werden, um Verletzungen zu vermeiden.

12.4.9 Gastrointestinaltrakt

Patienten mit gastrointestinalen Symptomen, die sowohl den oberen und unteren GI-Trakt als auch

die Leber betreffen, können mehrere Beschwerden haben: verminderten Appetit, Blähungen und frühzeitige Sättigung mit Übelkeit und häufigem Brechreiz oder Erbrechen sowie abdominale Beschwerden in Verbindung mit Leberschmerzen oder als Folge einer erhöhten Darmaktivität. Pflegefachpersonen sollten darauf achten, dass Stuhlproben eingeschickt werden, um infektiöse Komponenten auszuschließen. Sobald diese ausgeschlossen sind und die Behandlung beginnt, kann die pflegerische Versorgung zu einer schnelleren Erholung und Aufrechterhaltung des Gewichts beitragen. Die Sicherstellung einer angemessenen oralen Zufuhr mit hochkalorischen Nahrungsergänzungsmitteln und eine strenge Flüssigkeitsbilanz sind von größter Bedeutung. Wenn die oben genannten Maßnahmen nicht ausreichen, muss kurzfristig die Möglichkeit einer enteralen Ernährung oder einer intravenösen totalen parenteralen Ernährung in Betracht gezogen werden, um den Darm zu entlasten, wobei bei langfristigen Problemen auf Verfahren wie eine unter radiologischer Kontrolle angelegte Gastrostomie (radiologically inserted gastrostomy, RIG) zurückgegriffen werden kann. Patienten mit Störungen des oberen Gastrointestinaltrakts, Übelkeit und Erbrechen werden kleine und häufige Mahlzeiten sowie Nahrungsergänzungsmittel empfohlen. Bei Juckreiz in Verbindung mit Ikterus können topische oder orale Antihistaminika eingesetzt werden. Patienten, die eine gastrointestinale aGvHD Grad IV entwickeln, profitieren von der Verwendung von Flexi-Seal-Stuhlmanagementsystemen, wenn sie eine hohe Stuhlproduktion haben.

12.5 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

Die chronische GvHD ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung und eine Hauptursache für späte Morbidität und Mortalität nach einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation. Sie tritt bei 30–70 % der Patienten auf (Miklos et al. 2017). Die Prävalenz und der Schweregrad der chronischen GvHD sind mit der zunehmenden Verwendung von HSZT zur Behandlung älterer Patienten, der weit verbreiteten Verwendung von mobilisierten Blutzellen anstelle von Knochenmark für die Transplantation und Verbesserungen beim Überleben in den ersten Monaten nach der Allotransplantation

gestiegen. Die Prävention von cGvHD bleibt weiterhin eine Herausforderung (Inamoto et al. 2021). Typischerweise tritt sie in den ersten 12 Monaten auf, jedoch kann sie sich auch bereits nach 2 Monaten oder erst nach 7 Jahren manifestieren. Ein Beginn nach mehr als 1 Jahr nach der Transplantation wird immerhin bei < 10 % der Fälle beobachtet (Flowers und Martin 2015). Das Infektionsrisiko aufgrund der Verzögerung der Immunrestitution und der Anwendung von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von cGvHD bleibt jedoch die Haupttodesursache in dieser Patientengruppe (Couriel et al. 2006). Fortschritte in der unterstützenden Behandlung haben die Morbidität verringert, aber die Überlebensraten haben sich seit den 1980er Jahren nicht signifikant verändert. Patienten mit cGvHD haben ein 5-Jahres-Überleben von 40–70 %, wobei nur 50 % die Immunsuppression nach 5 Jahren stoppen können und 10 % eine Behandlung über diesen Zeitpunkt hinaus benötigen. Die anderen 40 % sterben entweder oder erkranken erneut an einem Malignom, bevor die cGvHD abklingt (Martin et al. 2006).

12.6 Grading der chronischen GvHD

Wenn Patienten nach Tag 100 Symptome einer GvHD entwickelten, wurde diese in der Vergangenheit als chronisch bezeichnet, selbst wenn der Patient klinisch akute Merkmale aufwies. Die Kriterien für die Diagnose von cGvHD basieren auf pathologischen Veränderungen, die in Haut, Lunge, Schleimhäuten, Gastrointestinaltrakt und Bewegungsapparat auftreten (Greinix 2008).

Die chronische GvHD umfasst die klassische cGvHD, deren Symptome ausschließlich der cGvHD zuzuordnen sind; sie umfasst jedoch auch ein Overlap-Syndrom, das diagnostische oder charakteristische cGvHD-Manifestationen zusammen mit typischen Merkmalen einer aGvHD aufweist (Vigorito et al. 2009).

Die National Institutes of Health (NIH) beschrieben ein zuverlässiges und reproduzierbares Scoring-Schema zur Beurteilung des individuellen Organschweregrads in vier Graden mit Scores von 0–3:

- Keine Beteiligung; Score 0.
- Leichte Beteiligung (keine signifikante Beeinträchtigung des täglichen Lebens); Score 1.
- Moderate Beteiligung (signifikante Beeinträchtigung des täglichen Lebens); Score 2.

- Schwere Beeinträchtigung (schwere Behinderung); Score 3.

Der klinische Score beschreibt, wie stark sich die Unfähigkeit des Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen, auf ihn auswirkt. Diese Beurteilung umfasst die Beteiligung einzelner Organe und Stellen. Wenn Patienten z. B. aufgrund eines Sehverlusts arbeitsunfähig sind, werden sie mit dem Grad 3, schwer, eingestuft (Carpenter 2011). Das Scoring sollte erstmals 3 Monate nach erfolgter Transplantation und in 3-monatigen Intervallen bzw. häufiger durchgeführt werden, wenn neue Symptome festgestellt werden oder es zu einer Änderung der Behandlung kommt.

Die NIH legten im Jahr 2014 einen Bericht der Diagnosis and Staging Working Group vor. Die diagnostischen Kriterien für die Beteiligung von Mund, Augen, Genitalien und Lunge wurden überarbeitet. Der Schirmer-Test wurde entfernt und eine ophthalmologische Überprüfung wird empfohlen. Wenn es für eine bestimmte Anomalie, die keine GvHD ist, eine eindeutig Erklärung gibt, dann sollte dieses Organ als nicht von der GvHD betroffen angesehen werden (Jagasia et al. 2015). Eine frühere Erkennung ist wichtig, und die NIH veröffentlichten 2021 eine Reihe von Arbeiten (Inamoto et al. 2021), in denen Merkmale beschrieben werden, die die NIH-Kriterien 2014 noch nicht erfüllten. Damit sollten weniger erfahrene Ärzte in die Lage versetzt werden, die Krankheit zu erkennen und entsprechende Überweisungen vorzunehmen. Auch wurde die Verwendung elektronischer Tools wie der eGvHD-App zur Unterstützung einer früheren Diagnose beschrieben (Kitko et al. 2021).

Eine chronische GvHD tritt häufig bei Patienten auf, die zuvor eine aGvHD hatten, obwohl es sich nicht einfach um ein Fortschreiten von einem zum anderen handelt. Eine chronische GvHD tritt in der Regel innerhalb von 3 Jahren nach der Allotransplantation auf und ist eine Erkrankung mit gestörten Toleranzmechanismen und vielgestaltigen Manifestationen, die jenen von Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, der primären biliären Zirrhose, dem Wasting-Syndrom, der Bronchiolitis obliterans, Immunzytopenien und der chronischen Immundefizienz ähneln (Jagasia et al. 2015).

Es kann nur ein einzelne Organe betroffen sein und es können weitere Organe hinzukommen; die cGvHD betrifft jedoch fast immer mehrere Stellen und hat einen großen Einfluss auf

die Lebensqualität eines Patienten. Es gibt ein breites Spektrum an Schweregraden und Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten, wobei die Behandlung einiger Manifestationen mehrere Probleme mit sich bringt (Flowers und Martin 2015).

12.6.1 Diagnose der cGvHD

Für die Diagnose einer cGvHD schlägt die NIH 2014 Working Group vor, dass mindestens eine diagnostische Manifestation einer cGvHD oder mindestens eine charakteristische Manifestation vorliegen muss, wobei letztere durch eine entsprechende Biopsie, Laboruntersuchungen, eine fachärztliche oder radiologische Beurteilung in demselben oder einem anderen Organ bestätigt werden muss, sofern nicht anders angegeben. Es ist wichtig, dass bei jedem Organ, das für die Diagnose einer cGvHD herangezogen wird, andere Ursachen für die Symptome wie Infektionen oder rezidivierende oder neue bösartige Erkrankungen ausgeschlossen werden (Jagasia et al. 2015). Die Merkmale sollten sich auch von den typischen Dermatitis-, Enteritis- und cholestatischen Lebermanifestationen der aGvHD unterscheiden (siehe Anhang 12.A.2 für die vollständigen Beurteilungstabellen).

12.6.2 Chronische GvHD der Haut

Für eine klinische Diagnose von cGvHD der Haut sind Merkmale von Poikilodermie, Lichen planus-artigem Ausschlag, tiefer Sklerose, morpheaähnlicher oberflächlicher Sklerose oder Lichen sclerosus-artige Läsionen erforderlich (Jagasia et al. 2015). Die Beurteilung der Haut wird durchgeführt, um die vier anatomischen Ebenen der Beteiligung zu betrachten, und der Score basiert auf dem Prozentsatz der betroffenen Fläche und der Differenzierung zwischen nicht-sklerotischen und sklerotischen Merkmalen:

1. Erythematöser Ausschlag (epidermale Beteiligung).
2. Verschiebliche Sklerose (dermale Beteiligung).
3. Unverschiebliche Sklerose, „gefesselte“ Haut oder Beteiligung von subkutanem Gewebe und Faszien (subkutane Beteiligung).
4. Ulzeration (Verlust von epidermale Gewebe in voller Dicke).

Die Punkte 1–3 werden anhand der „9er-Regel“ für die Körperoberfläche bewertet. Eine lokale Hautbeteiligung unter 20 % der Körperoberfläche und das Fehlen sklerotischer Merkmale werden als „leicht“ eingestuft. Die Hautbeteiligung zwischen 20 % und 50 % ist „moderat“, über 50 % „schwer“ (Greinix 2008). Dieses Scoring-System ist bei Erwachsenen effektiv, bei Kindern weniger; es wird jedoch immer noch bei Kindern über 1 Jahr angewendet. Die Ulzeration wird mittels Messung des Durchmessers des größten Geschwürs erfasst (Pavletic et al. 2006). Die Haut ist oft sehr empfindlich und leicht zu schädigen, die Wundheilung ist schlecht. Charakteristische Merkmale der cGvHD, die bei der aGvHD nicht beobachtet werden, sind Dyspigmentation, obwohl diese allmählich eintritt und nur über lange Zeiträume wahrnehmbar ist, und papulär-squamöse Läsionen, wenngleich diese allein für eine Diagnose nicht ausreichen. Die Diagnose muss in Kombination mit anderen Symptomen gestellt oder mittels Biopsie bestätigt werden. Häufige Merkmale einer akuten und chronischen GvHD sind Erythem, makulo-papulöser Ausschlag und Pruritus (Jagasia et al. 2015). Juckreiz ist häufig und sollte daher auf einer Schweregrad-Skala von 1–10 aufgezeichnet werden. Der Patient sollte dabei gefragt werden, was der höchste Score in dieser Woche war (Pavletic et al. 2006).

Deutliche Anzeichen einer Nagel-cGvHD sind Längsrillen, Risse oder Brüchigkeit, Onycholyse und der Verlust von Nägeln. Diese treten normalerweise symmetrisch auf und betreffen die meisten Nägel (Jagasia et al. 2015).

Haarausfall kann für Patienten eine verheerende Auswirkung der cGvHD sein und wird in diesem Zusammenhang alleine als charakteristisches Merkmal angesehen. Das Haar ist nach einer Chemotherapie oder Strahlentherapie oft wieder gewachsen, und der Verlust tritt oft stellenweise und am ganzen Körper auf. Bei den Patienten kann es zu vorzeitigem Ergrauen, dünnem oder brüchigem Haar kommen (Jagasia et al. 2015).

12.6.3 Chronische GvHD der Mundhöhle

Patienten mit oraler cGvHD klagen über einen wunden Mund, nicht unähnlich den Schmerzen, die nach einer Chemotherapie/Strahlentherapie bei oraler Mukositis auftreten. Scharfes Essen wird schlecht vertragen, Zahnpastaschäden sind häufig und heiße Getränke wie Tee und Kaffee beinahe unerträglich. Es ist wichtig, eine Infek-

tion auszuschließen, da dadurch die Schmerzen schlimmer werden. Häufige Abstriche auf Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen sollten genommen werden und zu sofortigen Maßnahmen führen. Zur Unterstützung der oralen Schmerzbehandlung können Caphosol, Gelclair, Lidocain, Paracetamol-Spray und Difflam-Mundspülungen verwendet werden.

Weisen Sie die Patienten an, nach dem Essen häufig den Mund mit klarem Wasser zu spülen, um Speisereste zu entfernen. Das ist erfrischend, ph-neutral und angenehm. Raten Sie zur Anwendung von Produkten, die die Speichelproduktion fördern, da die Schleimhaut in der Regel sehr trocken ist. Es kann künstlicher Speichel oder zuckerfreier Kaugummi sowie Pilocarpin (in einigen Zentren) verwendet werden.

Mundtrockenheit ist eine Nebenwirkung vieler Medikamente. Achten Sie darauf, ob es Alternativen gibt, die Ihrem Patienten verschrieben werden könnten.

Eine frühzeitige Überweisung an den Zahnarzt ist von entscheidender Bedeutung, da das Risiko für Karies und sekundäre Mundkreberkrankungen bei Patienten mit oraler GvHD höher ist. Empfehlen Sie regelmäßige Mundübungen, um das Risiko von Kontrakturen zu reduzieren.

Bei Patienten, die Stammzellen aus dem Knochenmark (KM) erhalten haben, ist die orale cGvHD die häufigste Beteiligung, und die Mundhöhle ist die zweithäufigste Stelle mit PBSC (Meier et al. 2011). Die Beurteilung des Mundes und der Mundschleimhaut besteht aus drei Komponenten:

1. Schleimhautbeteiligung.
2. Beteiligung der Speicheldrüsen.
3. Sklerotische Beteiligung des Mundes und des umliegenden Gewebes (Couriel et al. 2006).

In der Mundhöhle umfassen klinische Diagnosemerkmale Lichen planus-artige Veränderungen. Diese werden als weiße Linien und netzartige Strukturen oder plaqueartige Veränderungen beschrieben. Sie können auf jeder oralen Oberfläche auftreten, einschließlich Zunge und Lippen. Der Mund ist trocken (Xerostomie) und weist Mukozelen, Schleimhautatrophie, Geschwüre und Pseudomembranen auf. Häufige Merkmale der akuten und chronischen GvHD sind Gingivitis, Mukositis, Erythem und Schmerzen (Jagasia et al. 2015). Wenn > 3 Jahre nach erfolgter Transplantation neue Läsionen auftreten, sollte eine sekundäre bösartige Erkrankung mittels Biopsie ausgeschlossen werden. Die Läsion

beginnt oft als Leukoplakie und kann mit cGvHD verwechselt werden, kann aber ein Plattenepithelkarzinom (SCC) sein (Couriel et al. 2006).

Die chronische GvHD des Mundes wird anhand der Standardskala von 0 bis 3 mit prozentualer Angabe der betroffenen Fläche in drei Bereichen eingestuft:

1. Erythem.
2. Lichenoid.
3. Geschwüre.

Die orale Sensitivität wird durch Selbstbewertung auf einer Skala von 1 bis 10 gemessen, wobei der schlechteste und damit höchste Score für die vergangene Woche erfasst wird (Pavletic et al. 2006). Die Konsequenzen der oralen cGvHD in Fällen von Hyposalivation und Xerostomie hängen mit der Funktion des Speichels und dessen Fehlen zusammen. In der Folge können ein schlechter Schutz vor Infektionen der Mundhöhle und mechanische und chemische Epithelverletzungen auftreten. Die Remineralisierung ist beeinträchtigt, was zu Karies führen kann, die Sprache kann verändert sein und das Essen wird schwierig (Meier et al. 2011; Treister et al. 2013).

12.6.4 Chronische GvHD der Augen

Neues Auftreten eines trockenen, kratzenden oder schmerzenden Auges mit narbiger Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca und konfluierenden Arealen einer Keratitis punctata sind charakteristische Merkmale und können isoliert ohne andere aktive cGvHD auftreten (Couriel et al. 2006). Eine Verstopfung oder ein Verschluss des Tränenkanals ist für die Symptome des trockenen Auges verantwortlich (Pavletic et al. 2006). Eine Infektion sollte ausgeschlossen bzw. behandelt werden, wenn sie offensichtlich ist. Patienten können Photophobie, Brennen, Reizung, Schmerzen, ein Fremdkörpergefühl, verschwommenes Sehen und paradoxerweise übermäßigen Tränenfluss beschreiben.

Die Bewertung der Augen basiert auf der Häufigkeit der Anwendung von Augentropfen und dem Auftreten von Keratokonjunktivitis sicca. Asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca oder Bedarf an Augentropfen weniger als dreimal täglich wird als „leicht“ eingestuft, während symptomatisch und Bedarf an mehr als dreimal täglich Augentropfen +/- punktuelle Pfropfen „mittelschwer“ sind. Patienten mit „schwerer“

cGvHD der Augen können aufgrund okulärer Symptome nicht arbeiten oder benötigen eine spezielle Brille, etwa eine dunkle Brille, zur Schmerzlinderung oder leiden unter einem Verlust des Sehvermögens aufgrund von Keratokonjunktivitis sicca (Greinix 2008).

12.6.5 Chronische GvHD der Genitalien

Bei Patienten, die an cGvHD der Mundhöhle oder der Haut leiden, ist ein gewisses Maß an genitaler cGvHD ebenfalls sehr wahrscheinlich. Sie betrifft sowohl Männer als auch Frauen und wird häufig nicht gemeldet. Einige grundlegende pflegerische Maßnahmen können bei Schmerzen und Beschwerden helfen. Dies beginnt mit der Frage an den Patienten, ob dies ein Problem für ihn ist, denn die Patienten zögern oft, Probleme an den Genitalien gegenüber Ärzten zu erwähnen. Bei Frauen kommt es zu vaginaler Narbenbildung und klitoraler/labialer Adhäsion, bei Männern zu Phimose und Vernarbung der Harnröhre/Harnröhrenöffnung. Bei beiden Geschlechtern sind die Merkmale von Lichen planus und Lichen sclerosus von diagnostischer Aussagekraft. Da Symptome oft nicht gemeldet werden, ist es unerlässlich, dass die Patienten auf frühe Anzeichen untersucht werden, insbesondere wenn orale Merkmale vorhanden sind. Studien deuten darauf hin, dass 3–15 % der Frauen eine cGvHD der Vulva oder der Vagina haben (Couriel et al. 2006). Die Diagnose stützt sich stark auf die Meldung von Symptomen. Zu den Symptomen bei Frauen können Trockenheit, Brennen, Pruritus, Berührungsschmerz, Dysurie und Dyspareunia gehören. Symptome sind Patches oder generalisiertes Erythem, Schleimhauterosionen oder -fissuren, labiale Resorption, zirkumferenzielle fibröse Bändelung der Vagina, Vaginaverkürzung und vollständige Vaginalstenose. Die Beteiligung des weiblichen Genitaltrakts wird als „leicht“ eingestuft, wenn ein Erythem auf der Oberfläche der Vulvaschleimhaut, Lichen planus oder Lichen sclerosus der Vulva vorliegen. Erosive entzündliche Veränderungen der Vulvaschleimhaut oder Fissuren in den Vulvafalten werden als „mittelschwer“ eingestuft. Scores für „schwer“ gibt es bei labialer Fusion, Adhäsion der Klitorisvorhaut, fibrinösen Vaginaladhäsionen, zirkumferenzielle fibröse Bändelung der Vagina, Vaginaverkürzung, Synechien, dichten sklerotischen Veränderungen und vollständiger Vaginalstenose (Couriel et al. 2006).

Bei Fehlen diagnostischer Manifestationen der cGvHD in anderen Organen wird ein histologischer Nachweis dringend empfohlen, ebenso ein Ausschluss eines Östrogenmangels oder einer Infektion mit Hefe, HPV oder Bakterien (Couriel et al. 2006). Ein Überweisungspfad an einen Gynäkologen und, wenn möglich, einen mit Interesse an der Beurteilung dieser Patienten, sollte implementiert werden.

Es gibt eine Vielzahl von Behandlungen, die einen gewissen Nutzen hinsichtlich der Symptome bieten können. Bei weiblichen Patienten wird die Anwendung eines Emollients in der Vulvaregion und die Verwendung von Dilatatoren mit einem Gleitmittel wie Olivenöl oder Kokosnussöl helfen, das Risiko von Kontrakturen zu minimieren. Scheidenfeuchtigkeitscremes können das Wohlbefinden verbessern. Eine ärztliche Überweisung an die Endokrinologie zwecks Gesprächen über eine Hormonsubstitutionstherapie mit Östrogen kann vom Pflegepersonal angeregt werden. Mechanische und chemische Reizstoffe sollten vermieden werden. Waschen mit warmem Wasser, bei Bedarf mit Produkten aus Serien wie Oilatum oder Dermol (anstatt Seife), die Reinigung von vorne nach hinten und die anschließende Lufttrocknung sind anzuraten. Bakteriostatische Gele wie Replens können angenehm sein, sie haften an der Scheidenwand und haben eine langanhaltende Wirkung. Die topische Behandlung von Vulva und Vagina kann Steroide/Immunsuppressiva umfassen. In extremen Fällen können chirurgische Eingriffe erforderlich sein, um Strikturen und Adhäsionsbildungen zu lösen. In allen Fällen, insbesondere wenn die Frau nicht sexuell aktiv ist, sollten Dilatatoren mit einem Lipid, wie etwa Kokosnussöl, eingesetzt werden, um die vaginale Durchgängigkeit und Kapazität zu erhalten. Bei Männern kann es zu schmerzhaftem Geschlechtsverkehr und einem Brennen bei der Miktion kommen. Zu den Symptomen gehören nichtinfektiöse Balanoposthitis, Merkmale von Lichen sclerosus oder Lichen planus, Phimose oder Vernarbung der Harnröhre bzw. Harnröhrenöffnung oder Stenose (Jagasia et al. 2015). Merkmale von Lichen planus werden als „leicht“ eingestuft, Merkmale von Lichen sclerosus oder mittelschweres Erythem als „mittelschwer“ und Phimose oder Vernarbung der Harnröhre bzw. der Harnröhrenöffnung als „schwer“. Es wird die Anwendung eines Emollients in Kombination mit guter Hygiene empfohlen, um die Verengung der Vorhaut zu reduzieren.

Körperbild und sexuelle Dysfunktion stellen sowohl bei Männern als auch bei Frauen nach

erfolgter Transplantation erhebliche Probleme dar und sind bei der Entwicklung einer cGvHD besonders problematisch. Beratung und frühzeitige Einbeziehung psycho-onkologischer Dienste sind wichtig, um die Normalität in einer abnormen Situation zu erhalten.

In einer ersten Fallserie, die vvGvHD in einer pädiatrischen und jungen erwachsenen Population beschreibt, waren 42 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch. Dies kann auf ein Missverständnis und eine unzureichende Meldung von Genitalsymptomen bei pädiatrischen Patienten zurückzuführen sein. Es kann darauf hindeuten, dass bei pädiatrischen Patienten ein höheres Risiko für eine verspätete oder fehlende Diagnose besteht als bei erwachsenen Frauen. Größere, prospektive Studien sind erforderlich, um Behandlungsschemata zu evaluieren und klinische Versorgungsleitlinien für pädiatrische vvGvHD festzulegen (Cizek et al. 2019).

12.6.6 Chronische GvHD des Gastrointestinal (GI)-Trakts

Symptome des Gastrointestinaltrakts sind häufig, und Membran, Stenose oder konzentrische Ringe im Ösophagus, die in der Endoskopie oder Bildgebung nachgewiesen werden, sind diagnostische Merkmale für gastrointestinale cGvHD. Die Patienten können Dysphagie, schmerzhaftes Schlucken, Sodbrennen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Krämpfe, Durchfall, Gewichtsverlust und Mangelernährung aufweisen. Dies sind häufige Merkmale sowohl bei akuter als auch chronischer GvHD sowie bei anderen Ätiologien. Es ist wichtig, vor Beginn der Behandlung eine sichere Diagnose zu stellen. Bei Durchfall sollte mittels Stuhlkultur und virologischer Untersuchung *C. diff.* und insbesondere CMV ausgeschlossen werden (Couriel et al. 2006). Die Patienten können auch an Pankreasatrophie und exokriner Pankreasinsuffizienz leiden, die eine Malabsorption verursacht und auf die Supplementierung von Pankreasenzymen ansprechen kann (Jagasia et al. 2015). Für den oberen Verdauungstrakt werden frühzeitige Sättigung, Anorexie sowie Übelkeit und Erbrechen bei gelegentlichen Symptomen mit geringer Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme während der letzten Woche als „leicht“ eingestuft; der Score „mittelschwer“ für cGvHD bedeutet intermittierende Symptome mit einer gewissen Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme während der letzten Wo-

che; bei „schwer“ hat der Patient den ganzen Tag über anhaltende Symptome mit einer deutlichen Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme an fast jedem Tag der letzten Woche. Störungen des unteren GI-Trakts mit Durchfall werden als „leicht“ eingestuft, wenn der Patient an einigen Tagen der Woche gelegentlich weichen oder flüssigen Stuhl hat. Wenn der Patient an fast jedem Tag der letzten Woche, den ganzen Tag über, gelegentlich weichen oder flüssigen Stuhl hat, ohne dass eine Intervention erforderlich ist, um eine Volumendepletion zu verhindern oder zu korrigieren, wird dies als „mittelschwer“ bewertet. Patienten mit „schwerer“ Erkrankung haben an fast jedem Tag der vergangenen Woche voluminösen Durchfall, der eine Intervention zur Verhinderung oder Korrektur einer Volumendepletion erfordert.

12.6.7 Chronische GvHD der Leber

Die cGvHD der Leber weist keine festen diagnostischen Merkmale auf, und alle anderen Ursachen müssen ausgeschlossen werden, z. B. Virusinfektionen, Gallengangsobstruktion und Arzneimitteltoxizität. Eine Biopsie kann mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden sein und wird daher nicht häufig durchgeführt; eine Bildgebung kann nützlich sein, um Leberabszesse, Infiltrate oder Gallenblasenerkrankungen auszuschließen (Couriel et al. 2006). Die Patienten können auf zwei Arten vorstellig werden, nach einem Leberfunktionstest, der einen steilen Anstieg der Serum-ALT zeigt, mit oder ohne Ikterus oder Transaminitis, oder mit einem progressiven cholestatischen Bild mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der GGT im Serum, gefolgt von Ikterus (Jagasia et al. 2015). Jede Erhöhung der Leberenzyme um mehr als das Zweifache des Normalwertes kann als „leicht“ angesehen werden, um das 2,5-Fache der oberen Normgrenze als „mittelschwer“ und um das 5-Fache als „schwer“.

12.6.8 Chronische GvHD der Lunge

Früher war für eine sichere Diagnose einer pulmonalen cGvHD eine Biopsie für den Nachweis einer Bronchiolitis obliterans (BO) unerlässlich; da jedoch ein hohes Blutungsrisiko bestand, wird nun eine Diagnose eines Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) nach einem Lungenfunktionstest (*pulmonary function testing*, PFT)

anerkannt. Das Screening vor der Transplantation ist unerlässlich, um einen Baseline-PFT und PFT 3 Monate und 1 Jahr nach erfolgter Transplantation zu erhalten oder häufiger, wenn der Patient Symptome entwickelt, da die Patienten asymptomatisch bleiben und die Symptome schleichend einsetzen (Flowers und Martin 2015). Ein neues Auftreten eines obstruktiven Lungendefekts deutet auf ein BOS hin. Klinisch kann der Patient bei Belastung kurzatmig sein und husten oder keuchen, dies können jedoch spätere Wirkungen sein. Es gibt strenge Kriterien für BOS und für eine Diagnose müssen alle erfüllt sein:

1. FEV1/VC < 0,7 oder das fünfte Perzentil der Prognose.
2. %FEV1 < 75 % der Prognose mit > 10 % Rückgang über weniger als 2 Jahre. %FEV1 sollte mit Salbutamol nicht auf > 75 % korrigiert werden, und die Abnahmerate für die korrigierten Werte sollte weiterhin > 10 % Abnahme über 2 Jahre bleiben.
3. Infektionsfreiheit der Atemwege, dokumentiert durch von klinischen Symptomen geleitete Untersuchungen, wie z. B. radiologische Untersuchungen (Röntgenaufnahmen oder Computertomographien) oder mikrobiologische Kulturen (Sinusaspiration, Virus-Screening der oberen Atemwege, Sputumkultur, bronchoalveoläre Lavage).
4. Entweder eine charakteristische Manifestation der chronischen GvHD oder ein anderes unterstützendes Merkmal des BOS.

Lufteinschlüsse in der hochauflösenden expiratorischen CT des Brustkorbs oder eine Verdickung der kleinen Atemwege oder Bronchiektasen oder Lufteinschlüsse im PFT mit einem Residualvolumen von > 120 % oder einem Residualvolumen/einer Gesamtkapazität der Lunge von > 120 % sind weitere Hinweise auf BOS (Jagasia et al. 2015).

Chronische GvHD der Lunge kann mit Bronchodilatoren, inhalativen Kortikosteroiden, systemischen Steroiden, Montelukast und Überweisung an ein körperliches Rehabilitationsprogramm behandelt werden (Couriel et al. 2006). Bei Lungen-GvHD sind die Ergebnisse eher unerfreulich, da sie auf keine Modalität wirklich gut anspricht. Pflegefachpersonen und Physiotherapeuten können den Patienten helfen, mit Stress und möglicher Panik umzugehen, die der Patient aufgrund zunehmender Atemnot empfinden kann, indem sie sie komplementäre Selbstmanagement-Techniken,

wie Atemtechniken, gezielte Entspannung und Stressbewältigung, lehren.

12.6.9 Chronische GvHD des Bewegungsapparates

Beim Bewegungsapparat umfassen die diagnostischen Merkmale Faszienbeteiligung meist der Unterarme oder Beine, aber häufig den Bauch und die Brustwand betreffend mit Sklerose der darüber liegenden Haut und des subkutanen Gewebes sowie Gelenksteife oder Kontrakturen, die sich entwickeln und die Lebensqualität stark beeinträchtigen können (Jagasia et al. 2015). Der Grad der Funktionseinschränkung wird als „leicht“ bewertet, wenn ein leichtes Spannungsgefühl in Armen oder Beinen und keine oder eine leichte Bewegungseinschränkung vorliegt und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) nicht beeinträchtigt sind. Bei Spannungsgefühl in Armen oder Beinen oder Gelenkkontrakturen oder Erythem, mutmaßlich aufgrund einer Fasziiitis,

einer mittelschweren Bewegungseinschränkung und einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der ATL lautet die Einstufung „mittelschwer“. Bei „schwer“ hat der Patient Kontrakturen mit deutlicher Bewegungseinschränkung und deutlicher Einschränkung der ATL, er ist z. B. nicht in der Lage, Schnürsenkel zu binden, ein Hemd zu knöpfen oder sich selbst anzukleiden.

12.6.10 Bewertung der chronischen GvHD

Das globale Scoring-System NIH 2014 wurde für Beurteilungen im Rahmen klinischer Studien entwickelt. Es spiegelt die klinischen Auswirkungen der cGvHD auf den Funktionsstatus und die Organfunktionsstörung des Patienten wider und wurde von Jagasia et al. (2015) definiert, wie in Tabelle 12.1 dargestellt.

Mit Genehmigung von Jagasia et al. (2015).

Tabelle 12.1 NIH – globaler Schweregrad der chronischen GvHD

<i>Leichte chronische GvHD</i>
1 oder 2 Organe beteiligt (nicht Lunge) <i>plus</i>
Score in den beteiligten Organen 1 <i>plus</i>
Lungenscore 0
<i>Mittelschwere chronische GvHD</i>
3 oder mehr Organe beteiligt <i>plus</i>
Score von 1 in jedem Organ
Oder
Mindestens 1 Organ (nicht die Lunge) mit einem Score von 2
Oder
Lungenscore 1
<i>Schwere chronische GvHD</i>
1 Organ mit einem Score von 3
Oder
Lungenscore von 2 oder 3
<i>Wichtige Punkte</i>
1. In der Haut: Der höhere der beiden Scores wird zur Berechnung des globalen Schweregrads herangezogen
2. In der Lunge: FEV1 wird anstelle des klinischen Scores zur Berechnung des globalen Schweregrads verwendet
3. Wenn eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache eindeutig die gesamte Organanomalie erklärt, wird das Organ nicht im globalen Schweregrad bewertet. Wenn angenommen wird, dass die Anomalie multifaktoriell ist, wird sie ohne Einrechnung der Nicht-GvHD-Ursachen bewertet

12.7 Beurteilung des Ansprechens

Pavletic et al. (2006) schlugen eine Reihe von Messungen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung von cGvHD-Patienten vor. Diese sollten in dreimonatlichen Abständen oder bei einer größeren Änderung durchgeführt werden. Organspezifische Messungen sollten anhand der klinischen Symptome und einer globalen Bewertung als leicht/mittelschwer/schwer erfasst werden. Die Beurteilung mit unspezifischen zusätzlichen Messungen wie Griffstärke, 2-Minuten-Gehtest (oder Aktivitätsskala für Kinder (ASK)) und Karnofsky-Score mit einem Score für Lebensqualität wird empfohlen. Es können Instrumente zur Beurteilung der Lebensqualität wie SF-36 oder FACT-BMT bei Erwachsenen oder CHRIs (Child Health Ratings Inventories) bei Kindern verwendet werden.

12.8 Behandlung der chronischen GvHD

Das langfristige Ziel der cGvHD-Therapie besteht darin, dass der Patient eine Immuntoleranz entwickelt und die Morbidität reduziert wird. Dies ist daran zu erkennen, dass die Immunsuppression beendet werden kann, ohne dass es

zu einem Schub von Symptomen kommt. Die meisten therapeutischen Optionen konzentrieren sich auf die Entwicklung von Immunsuppressiva und die ex-vivo-Entfernung der unfractionierten Spender-T-Zellpopulation aus dem Stammzelltransplantat (Greinix 2008). Die Hauptstütze der Behandlung besteht seit mehr als 30 Jahren in der Anwendung systemischer Steroide, in der Regel mit einer Anfangsdosis von 1 mg/kg pro Tag mit oder ohne Calcineurin-Inhibitor (CNI). Steroide haben eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie Toxizitäten, Diabetes, Gewichtszunahme, Knochenverlust, Myopathie, Hypertonie, Stimmungsschwankungen, Katarakte, avaskuläre Nekrose und eine Zunahme von Infektionen (Flowers und Martin 2015).

Die Behandlung der cGvHD ist bei weitem nicht zufriedenstellend, da nur etwa 50 % der Patienten auf systemische Steroide mit oder ohne Calcineurin-Inhibitoren ansprechen und weniger als 20 % der Patienten nach 4 Jahren ohne Behinderung leben. Kombinationen von Steroiden mit Azathioprin, Thalidomid, Mycophenolat-Mofetil oder Hydroxy-Chloroquin haben in randomisierten Studien hinsichtlich des Überlebens oder der Therapiedauer keinen Nutzen gegenüber Steroiden allein gezeigt (Flowers und Martin 2015). Die jüngsten Ergebnisse der REACH-3-Studie zeigten jedoch, dass Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie bei steroidrefraktären/steroidabhängigen Patienten die Ergebnisse einer Reihe von Wirksamkeitsmessungen signifikant verbesserte (Zeiser et al. 2021). Steroide bieten immer noch die beste Wahl für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit cGvHD und sollten sofort nach der Diagnose begonnen werden.

Die ROCKstar-Studie untersuchte Belumosudil bei steroidrefraktärer cGvHD und fand eine vielversprechende Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil bei Patienten mit fibrotischen Manifestationen, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten hatten. Dies hat das Potenzial, die Aussichten für Patienten mit schwierigen Lungen- und Hautsymptomen zu verbessern (Cutler et al. 2021).

12.8.1 Zweitlinien-, Drittlinien- und andere Therapien für chronische GvHD

Unten finden Sie eine kurze Liste der Zweit- und Drittlinientherapien für cGvHD; sie ist keines-

falls erschöpfend und viele Behandlungen werden nach begrenzter Evidenz aus kleinen, nicht-randomisierten Studien angewendet. Die Wahl der weiteren Therapien richtet sich größtenteils nach den Merkmalen der cGvHD und den möglicherweise verursachten Toxizitäten sowie der Verfügbarkeit des Arzneimittels vor Ort. Das Fehlen einer durchgehend wirksamen Behandlung in diesem Umfeld unterstreicht die Notwendigkeit klinischer Studien hoher Qualität. Bitte beachten Sie die lokalen Richtlinien und Leitlinien in Bezug auf Zweitlinien- und Folgetherapien.

Ruxolitinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor bzw. JAK-1- und JAK-2-Inhibitor, der ursprünglich bei Patienten mit Polyzythämie oder Myelofibrose eingesetzt wurde. Es wird infolge der REACH-3-Studie häufig als Zweitlinientherapie angewendet (Zeiser et al. 2021).

Ibrutinib, ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor und Interleukin-2-induzierbarer T-Zell-Kinase-Inhibitor, der auf B- und T-Zellen abzielt. Es kann die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen und zu Blutungsproblemen führen (Wolff et al. 2021). In präklinischen Modellen verzögerte es die Progression und verbesserte die klinischen Manifestationen (Miklos et al. 2017).

Die extrakorporale Photopherese (ECP) wird bei mukokutaner cGvHD als Zweitlinientherapie bei steroidrefraktären Patienten weithin angewandt und hat sich bei bis zu 80 % der Patienten als wirksam erwiesen (Couriel et al. 2006). Ein britisches Konsenspapier unterstützte die Ergebnisse und empfahl die ECP-Anwendung in dieser Gruppe, mit Zweiersitzungen alle 2 Wochen und Neubewertung nach 3 Monaten (Scarlsbrick et al. 2008).

Imatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der für die Anwendung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) zugelassen ist, erfreut sich in den letzten Jahren zunehmender Beliebtheit. Experimente haben eine Verringerung der Fibrose möglicherweise durch einen dualen Hemmprozess der Signalwege des transformierenden Wachstumsfaktor beta und des Platelet-derived growth factor gezeigt (Dignan et al. 2012).

Sirolimus, ein mTOR-Inhibitor, kann in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden, jedoch mit Vorsicht bei CNI aufgrund eines erhöhten Risikos für thrombotische Mikroangiopathie und Hyperlipidämie.

Rituximab wird häufig in der Hämatologie bei B-Zell-Malignomen eingesetzt und ist ein potenter monoklonaler CD20-Antikörper. Es gibt ei-

nige begrenzte Nachweise für seine Anwendung bei cGvHD zur Behandlung muskuloskeletta-ler und kutaner Manifestationen (Dignan et al. 2012).

Mesenchymale Stammzellen (MSC) (Ringden und Keating 2011) haben nach anfänglichen Studien der Gruppe am Karolinska Institute erhebliches Interesse bezüglich der Behandlung von aGvHD geweckt. Es gab einige Hinweise aus frühen Experimenten, dass MSC bei Autoimmunerkrankungen wirkten, und aufgrund der Tatsache, dass eine gewisse Ähnlichkeit zu cGvHD bestehen könnte, wurden MSC für die cGvHD-Behandlung verwendet, aber hauptsächlich im Rahmen klinischer Studien.

Belumosudil (REZUROCK™), ein selektiver ROCK2 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2)-Inhibitor, ist wichtig für die Gewebereaktion auf Verletzungen. In den USA hat es die erste Zulassung für die Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahren mit cGvHD nach Versagen von mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien erhalten, da es nachweislich in der Lage ist, die Immunhomöostase wiederherzustellen und die Fibrose zu reduzieren (Zanin-Zhorov und Blazar 2021).

12.8.2 Topische Behandlungen bei cGvHD der Augen

Das Ziel der Behandlung besteht darin, eine symptomatische Linderung des trockenen Auges zu erreichen, und die Versorgung sollte mit einem erfahrenen Augenarzt koordiniert werden. Der Schwerpunkt liegt auf der Erhöhung der Feuchtigkeit der Augenoberfläche durch Schmierung und Verringerung der Tränenverdunstung und der Tränenableitung aus dem Auge und der Verringerung der Entzündung der Augenoberfläche gelegt. Konservierungsmittelfreie Tropfen überziehen die Augenoberfläche, minimieren trockene Stellen auf der Hornhaut, verringern die Augensymptome und verbessern das Sehvermögen. Es kann sein, dass man mehrere Tropfen ausprobieren muss, um die richtigen zu finden, da Patienten möglicherweise empfindlicher auf eine bestimmte Lösung reagieren. Ein vorübergehender (mit punktuellen Pfropfen) oder permanenter (mit Kauterisation) Verschluss des Tränenkanals kann eine Lösung für Patienten mit schwerem trockenem Auge darstellen. Bei einer Entzündung der Augenoberfläche kann die

direkte Anwendung von steroidhaltigen Augentropfen besonders dann von Vorteil sein, wenn das Ausschleichen der systemischen Immunsuppression begonnen wurde und der Patient einen Schub der Augensymptome erlebt (Couriel et al. 2006). Falls verfügbar, können Augentropfen aus autologem oder allogener Serum die Oberflächenentzündung verringern.

Dunkle Brillen reduzieren Reizungen etwa durch Wind und halten Schmutz fern, der in die Augen des Patienten geblasen werden kann. Es gibt Brillen in verschiedenen Dunkelstufen beim Optiker, die bis zu 90 % des Lichts blockieren und die Photophobie signifikant reduzieren können. Es ist oft nützlich, eine Brille im Haus zu tragen, um Beschwerden zu reduzieren. Kalte Kompressen mit Eisbeuteln und Kamillenteerbeuteln sind in einigen Fällen nützlich.

Ciclosporin-Augentropfen scheinen zu helfen, sie verursachen aber bei den meisten Patienten Reizungen, daher ist die Compliance oft schlecht. Spezialisierte Augenkliniken haben in schweren Fällen eventuell Zugang zu Sklerallinsen.

12.8.3 Topische Behandlungen bei oraler cGvHD

Das Management der oralen cGvHD zielt darauf ab, die Symptome Mundtrockenheit, Sensitivität und Schmerzen zu lindern, während die orale Funktion erhalten bleibt und die Schleimhautintegrität wiederhergestellt wird (Meier et al. 2011). Es mag offensichtlich erscheinen, aber die wichtigste Maßnahme für Patienten ist die Aufrechterhaltung einer guten Mundhygiene (tägliche Pflege und regelmäßige Zahnarztbesuche). Zahnpasta für Kinder verursacht weniger Reizungen und sollte mit einer weichen Zahnbürste verwendet werden, ggf. mit Lippensalbe. Die Vermeidung potenzieller Auslöser für cGvHD-Schübe wie z. B. würzige oder heiße Lebensmittel oder harte bzw. scharfkantige Lebensmittel, die Schäden verursachen können, wird ebenfalls empfohlen. Trinken Sie schluckweise Wasser und kauen Sie zuckerfreien Kaugummi, um die Xerostomie zu verbessern.

Häufig benötigen Patienten eine systemische Therapie, da mehrere Stellen beteiligt sind. Allerdings kann die Mundhöhle refraktär gegenüber einer systemischen Therapie sein; daher ist eine komplementäre topische Behandlung erforderlich. Es gibt eine Vielzahl topischer Steroid-

Mundspülungen, die die Erstlinientherapie sind, wie etwa Prednisolon, Budesonid oder Betamethason. Tacrolimus 0,1 % Mundspülung ist gut verträglich und hat sich als wirksame Option erwiesen. Sie kann zusammen mit Steroid-Mundspülungen als Zweitlinientherapie verwendet werden. Es ist wichtig, ausführlich zu beschreiben, wie diese Präparate anzuwenden sind, da dies in vielen Fällen nicht die übliche Art der Anwendung ist.

Zur Linderung von oralen Schmerzen kommt die topische Anwendung eines lokalen Anästhetikums wie Lidocain entweder als Gel, Mundspülung oder Spray in Betracht. Diese sollten vorsichtig angewendet werden, da der Würgereflex beeinträchtigt sein kann und Erstickungs- und Aspirationsgefahr besteht.

12.8.4 Zusätzliche und unterstützende Behandlung bei cGvHD der Haut

Die Haut bleibt das am stärksten von chronischer GvHD betroffene Organ, was in Extremfällen zu echter Behinderung führen kann. Topische Behandlungen sind eine wichtige Therapie, um die Manifestationen von Juckreiz, Hautausschlag, Schmerzen und Dyspigmentierung zu behandeln, während die Anwendung von Physiotherapie Patienten mit eingeschränktem Bewegungsumfang hilft, einen gewissen Maß an Funktionalität aufrechtzuerhalten. Andere Gesundheitsdienstleister, wie Teams für Gewebevitalität und Infektionskontrolle können Hilfe, Anleitung und Unterstützung bieten, wenn die Haut brüchig wird und die Schädigung zu Geschwüren, Erosionen und überlagernde Infektionen entstehen. Ein Patient mit kutaner cGvHD hat ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, und eine regelmäßige Überwachung und Beurteilung wird empfohlen. Bei jedem Verdacht sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Auf den richtigen Umgang mit UV-Belastung sollte regelmäßig hingewiesen werden: direkte Sonnenbestrahlung vermeiden und Sonnenschutzmittel sowie locker sitzende Kleidung mit Hut und Brille verwenden.

Eine der größten Herausforderungen bei der topischen Behandlung der kutanen cGvHD sind die oft schweren sklerotischen Merkmale – gekennzeichnet durch verdickte, straffe und fragile Haut. Dies ist häufig mit einer schlechten Wundheilung, unzureichender Lymphdrainage und Hautulzera bei geringfügigem Trauma oder

idiopathischen Ursprungs verbunden. Auf die folgenden Punkte sollten Patienten regelmäßig und wiederholt hingewiesen werden:

- Achten Sie darauf, das Risiko von Stößen/Schlägen möglichst gering zu halten.
- Tupfen Sie die Haut trocken – nicht reiben.
- Tragen Sie lockere Kleidung, die nicht reibt oder reizt.
- Vermeiden Sie Sonnenbestrahlung so weit wie möglich.
- Trinken Sie ausreichend Wasser.
- Minimieren/vermeiden Sie die Anwendung von Parfums direkt auf der Haut (die Kleidung zu besprühen ist günstiger); wenn Sie Make-up verwenden, sollte möglichst wenig auf die Haut aufgetragen werden. Wählen Sie Produkte guter Qualität und schützen Sie die Haut durch Auftragen einer Feuchtigkeitscreme als Grundlage.
- Erinnern Sie mit klaren und konsistenten Worten eindrücklich an die Bedeutung der regelmäßigen Anwendung von Emollients.
- Kontaktieren Sie das klinische Team so bald wie möglich, wenn Hautläsionen festgestellt werden, um die Einleitung eines geeigneten Versorgungsplans zu veranlassen und das Risiko einer Wundinfektion zu reduzieren.

12.8.5 Bindegewebebeteiligung bei cGvHD

Patienten mit cGvHD, die Haut, Gelenke und Bindegewebe betrifft, profitieren von der Aufnahme in ein Bewegungsprogramm zur Rehabilitation zusammen mit einer Ergotherapie. Funktionsverluste in Verbindung mit Muskelschwund, Schwäche, Kontrakturen und Schwellungen der Gliedmaßen führen zu Ermüdung und einer verminderten Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Sie schließen oftmals eine Rückkehr an den Arbeitsplatz aus. Die Rehabilitation sollte darauf abzielen, die Kraft und Mobilität von Gelenken und Muskeln zu verbessern und sollte idealerweise vor einer dauerhaften und bleibenden Schädigung erfolgen (Couriel et al. 2006). Solche Programme sollten möglichst Familienmitglieder miteinbeziehen, da regelmäßig Übungen durchgeführt werden müssen, damit das Programm wirkt, bei denen der Patient oft Unterstützung benötigt. Es kann auch für alle beteiligten Familienangehörigen/Betreuer psychologisch

hilfreich sein, weil es ihnen ein gutes Gefühl gibt, Teil der Versorgung ihres Angehörigen zu sein.

Zusätzlich zu körperlicher Betätigung kann eine regelmäßige Massage dazu beitragen, die Beweglichkeit und Funktion der betroffenen Gliedmaßen zu erhalten. Bei Beteiligung der Faszien muss die Massage diese Gewebeschichten ansprechen, um wirksam zu sein. Daher ist es wichtig, dass der Therapeut, der diese Behandlung durchführt, in der Anwendung solcher Techniken geschult ist. Auch hier ist es möglich, Familienangehörige geeignete Massagetechniken zu lehren, die die Wirksamkeit der angebotenen Therapie verbessern.

12.8.6 Lebensqualität

Die Lebensqualität ist bei cGvHD stark beeinträchtigt, mit Berichten von Ermüdung, Schmerzen und gastrointestinaler Verstimmung. FACT-BMT Fragebogenstudien zur Lebensqualität haben gezeigt, dass die körperliche, sexuelle und soziale Funktion ebenfalls geringer ist, mit höheren Raten von Depression und Angst sowie unerwünschten Auswirkungen auf soziale und familiäre Interaktionen. Depressivsymptome sind schwerer und dauern länger an und sie manifestieren sich oft, wenn Patienten über Gedächtnisverlust oder mangelnde Konzentration klagen. Ermüdung (Fatigue) kann als separate Entität angesehen werden, wird aber oft mit Lebensqualität, Angst und Depression in einen Topf geworfen. Sie kann als persistierender und subjektiver Müdigkeitszustand beschrieben werden, der die normale Funktion beeinträchtigt und mehrere Jahre nach der Transplantation andauern kann (Couriel et al. 2006). Die Verwendung von Fragebogen zur Beurteilung dieser Probleme bei einzelnen Patienten ist etwas, was Pflegefachpersonen in bestimmten Fällen anregen können, um die Auswirkungen der psychologisch bedingten Morbidität zu identifizieren. Diese Fragebogen können Patienten eine Gelegenheit bieten, ihre Sorgen auszudrücken. Auf dieser Basis kann ein Unterstützungsprogramm strukturiert werden, um bei der Bewältigung spezifischer Probleme zu helfen – einschließlich der Überweisung an geeignete Fachleute. de Vere et al. (2021) führten eine qualitative Untersuchung der Lebensqualitätsprobleme bei Patienten mit GvHD durch. Sie stellten fest, dass die Symptome und das Ausmaß beträchtlich variierten, in dem die Symptome den jeweiligen Patienten beeinträchtigten. Dies ist ein wichtiger Punkt, den Pflegefachpersonen beachten

sollten, um die Versorgung individuell gestalten zu können.

12.9 Die Zukunft

Die HSZT-Zahlen steigen jährlich, und die mit GvHD assoziierte Morbidität und Mortalität bleibt ein signifikantes Problem. In den letzten 2 Jahren wurden neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie gewonnen, und mehrere neue Therapien wurden entwickelt, die die Aussichten für Patienten erheblich verbessert haben. Der Erfolg der Prophylaxe und Behandlung der GvHD hängt davon ab, ob eine GvHD verhindert werden kann, ohne dass die antitumorale Wirkung verloren geht. Risikostratifizierung und am Krankenbett durchgeführte GvHD-Tests auf Basis der Proteomik zeichnen sich eventuell ab und werden letztendlich die Aussichten für diese schwer zu behandelnde Patientengruppe verbessern (Greinix 2008).

12.10 GvHD bei Kindern

Daten und Forschung zu GvHD in der pädiatrischen Population sind begrenzt, da nur wenige Studien speziell auf Kinder ausgerichtet sind. Die meisten Studien sind klein, und Kinder werden häufig in größere Erwachsenenserien einbezogen (Baird et al. 2010; Gatzka et al. 2020). In dieser kurzen Übersichtsarbeit werden wir uns auf die spezifischen Aspekte der pädiatrischen GvHD konzentrieren, hauptsächlich auf cGvHD.

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung führte die Paediatric Diseases Working Party der EBMT in Zentren, die eine pädiatrische HSZT durchführten, eine Erhebung zu realen Ansätzen der Prävention von und Behandlungsstrategien bei aGvHD durch. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit standardisierter pädiatrischer Ansätze zur aGvHD-Prophylaxe/-Behandlung, differenziert nach bösartigen und nicht bösartigen Erkrankungen (Lawitschka et al. 2020). Heranwachsende und junge Erwachsene haben im Vergleich zu Kindern eine höhere aGvHD-Rate. Sie ist multifaktoriell und hängt sowohl mit biologischen als auch mit psychosozialen Faktoren zusammen. Dies trägt wahrscheinlich zu einem wesentlich höheren Risiko für TRM bei (Friend und Schiller 2021). MacMillan et al. (2020) berichten über eine monozentrische, große pädiatrische Serie von 370 Patienten, die den

klinischen Phänotyp der aGvHD bei Diagnosestellung und das Ansprechen auf eine vorherige Steroidtherapie untersucht. Sie kommen zu dem Schluss, dass die aGvHD bei Kindern anders ist, mit einer höheren Inzidenz von isolierter Hautbeteiligung, weniger Leberbeteiligung und weniger Multiorganbeteiligung als bei Erwachsenen. Kinder sprechen auf Steroide im Vorfeld einer GvHD-Therapie in einem ähnlichen Ausmaß an wie Erwachsene.

Der Großteil der Literatur zu cGvHD konzentriert sich auf Erwachsene. Obwohl die klinische Manifestation der cGvHD bei Kindern jener bei Erwachsenen ähnlich ist, unterscheiden sich die Folgen der Behandlung und das Nichtansprechen in einem wachsenden Organismus deutlich (Lawschka et al. 2012). Kinder mit cGvHD sind aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung und ihrer Entwicklungsprobleme nach den Komplikationen der cGvHD und ihrer Therapie von besonderem Interesse (Jacobsohn 2010; Jacobsohn et al. 2011). Im Vergleich zu Überlebenden einer Krebskrankung im Kindesalter, die sich keiner Transplantation unterzogen, haben HSZT-Überlebende eine erheblich erhöhte Belastung durch schwere chronische Erkrankungen und Beeinträchtigungen, die jedes Organ betreffen. Eine anamnestic GvHD oder das Vorliegen von cGvHD trägt zu einer erhöhten Rate an Langzeitkomplikationen bei pädiatrischen Transplantationsüberlebenden bei (Chow et al. 2016). Chronische GvHD hat negative Auswirkungen auf die körperliche und geistig-seelische Gesundheit einer Person und kann zu funktionellen Beeinträchtigungen und Aktivitätseinschränkungen im Laufe ihres Lebens führen (Baird et al. 2010) sowie zu einer verminderten Lebensqualität (Inagaki et al. 2015). Die pädiatrische cGvHD ist jedoch nach wie vor ein zu wenig untersuchtes Forschungsgebiet (Jacobsohn et al. 2011; Cuvelier et al. 2019); daher sind große pädiatrische multizentrische Studien erforderlich (Watkins et al. 2016).

12.10.1 Inzidenz und Risikofaktoren

Insgesamt sind die cGvHD-Raten bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen (Champlin et al. 2000; Rocha et al. 2000). Die Inzidenz von cGvHD in der pädiatrischen Population ist jedoch immer noch erheblich und hat sich kürzlich in Verbindung mit dem erweiterten Einsatz von peripheren Blutstammzellen und nicht verwandten

Spendern erhöht (Baird et al. 2010). Zecca et al. (2002) berichteten in einer großen pädiatrischen Studie eine kumulierte Wahrscheinlichkeit einer cGvHD von 27 %; diese Wahrscheinlichkeit entspricht fast der Hälfte der geschätzten Wahrscheinlichkeit von 40–50 %, die bei Erwachsenen beschrieben wurde. Flowers et al. (2011) veröffentlichten eine große monozentrische Studie zu Risikofaktoren für aGvHD und cGvHD. Die Stichprobe umfasste sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten; cGvHD wurde gemäß den NIH-cGvHD-Kriterien definiert (Filipovich et al. 2005). Die Inzidenz mittelschwerer bis schwerer cGvHD bei pädiatrischen Patienten betrug 28 % (Watkins et al. 2016).

Die Risikofaktoren für cGvHD in der Kindheit sind noch kaum definiert. Zecca et al. (2002) berichteten über die Risikofaktoren im Zusammenhang mit cGvHD bei Kindern: bei männlichen Patienten, die ein Transplantat von einem weiblichen Spender erhalten, tritt cGvHD häufiger auf. Kinder mit nicht bösartigen Erkrankungen wiesen ein reduziertes Risiko für die Entwicklung einer cGvHD auf. Dies könnte daran liegen, dass Kinder mit diesen Erkrankungen nicht von einer GvHD profitieren, da sie keine Transplantatgegen-Tumor-Wirkung benötigen und daher bei diesen Patienten die effektivsten pharmakologischen Strategien sowohl für die Prävention als auch die Behandlung von aGvHD angewendet wurden. Gemischter Spender-Chimärismus ist mit einer verringerten Anfälligkeit für GvHD assoziiert. Einige der Kinder mit nicht bösartigen Erkrankungen (jene mit aplastischer Anämie oder angeborenen Immundefekten) erhalten weniger intensive vorbereitende Regimes, und es wurde angenommen, dass der Zytokin-Sturm, der von der Intensität des Konditionierungsregimes abhängig ist, die Entwicklung einer GvHD auslöst. Bösartige Erkrankungen und die Anwendung eines myeloablativen Protokolls sowie TBI im Rahmen des vorbereitenden Regimes bieten ein erhöhtes Risiko für klassische aGvHD (Faraci et al. 2012). Höhere Empfänger- und Spenderalter sind weitere Risikofaktoren für cGvHD (Watkins et al. 2016).

12.10.2 Behandlung

Der Hauptschwerpunkt bei GvHD liegt auf der Prävention, da die Ergebnisse der Behandlung enttäuschend sind. Derzeit verwenden die meisten Zentren eine Kombination eines Calcineu-

rin-Inhibitoren (Ciclosporin oder Tacrolimus) mit kurzzeitigem Methotrexat (Jacobsohn 2008), mit Unterschieden zwischen bösartigen und nicht bösartigen Erkrankungen und zwischen myeloablativer und intensitätsreduzierter Konditionierung (Lawitschka et al. 2020).

Die Behandlung von cGvHD bei Kindern ist sehr variabel und wird meist aus den Erfahrungen bei Erwachsenen extrapoliert. Obwohl es keine bewährte Standardtherapie gibt, werden Prednisolon und Ciclosporin häufig als Erstlinientherapie eingesetzt. Da Steroide nach wie vor die Basis der cGvHD-Therapie bilden, sind die Folgen der langfristigen Steroidanwendung bei Kindern gut beschrieben und die langfristigen schädlichen Auswirkungen auf Wachstum und Knochendichte bleiben auch nach Absetzen der Therapie.

Andere mögliche Behandlungsstrategien umfassen die extrakorporale Photopherese (wie zuvor in diesem Kapitel besprochen) und die Infusion von allogenen humanen mesenchymalen Stammzellen (MSC) zur Behandlung von aGvHD und cGvHD. Multiple MSC-Infusionen sind sicher und wirksam bei Kindern mit steroidrefraktärer aGvHD, insbesondere wenn sie früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Eine frühzeitige Behandlung kann mit einer verringerten behandlungsbezogenen Mortalität und einem besseren Gesamtüberleben assoziiert sein (Ball et al. 2013). MSC bieten neue potenzielle Behandlungsmodalitäten für pädiatrische cGvHD, die gegenüber Standardbehandlungen refraktär ist (Lawitschka et al. 2012). Die Behandlung bei pädiatrischen Patienten muss die potentielle Wirkung auf Wachstum, Ernährung, Organfunktion, Knochenstoffwechsel, Hormonhaushalt, psychosoziale Aspekte und Immunrekonstitution berücksichtigen (Baird et al. 2010; Lawitschka et al. 2012).

Kürzlich hat die FDA Ruxolitinib für die steroidrefraktäre akute Graft-versus-Host-Erkrankung (SR-aGvHD) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren zugelassen (Przepiorka et al. 2020). Ruxolitinib ist eine vielversprechende Behandlung bei SR-GvHD. Es gibt einige wenige Studien bei Kindern, die gezeigt haben, dass es eine wirksame Option bei akuter und chronischer SR-GvHD (Moiseev et al. 2020) ist, mit moderatem Toxizitätsprofil (Mozo et al. 2021) und mit

hohem Gesamtansprechen bei akuter und chronischer GvHD sowie mit einer hohen ORR von 77 % bzw. 89 % (González Vicent et al. 2019).

Ibrutinib ist ein weiteres neuartiges Medikament, das zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit cGvHD nach Versagen einer oder mehrerer systemischer Therapielinien angewendet wird. Eine kleine Studie mit 22 pädiatrischen Patienten kam zu dem Schluss, dass die Verabreichung von Ibrutinib als Salvage- und Zweitlinientherapie ein vielversprechendes Ansprechen bei cGvHD zeigt, weitere Studien sind jedoch nötig (Teusink-Cross et al. 2020).

Die Pflege und Versorgung von Kindern mit GvHD sind komplex und erfordern Fachkenntnisse und Fachwissen sowie eine Anpassung an die entwicklungsbezogenen Bedürfnisse des Kindes/Heranwachsenden. Patienten und Familien, die anfänglich sehr erleichtert über die Heilung der primären Erkrankung waren, stehen nun vor der Herausforderung einer verheerenden chronischen Erkrankung, bei der die Präventions- und Behandlungsstrategien suboptimal sind (Baird et al. 2010). Die Behandlung und Unterstützung der Kinder und ihrer Familien erfordern eine Betreuung durch das multidisziplinäre Team, die in der Lage sein wird, eine umfassende Antwort auf alle ihre Bedürfnisse zu liefern.

Anhang 1: Klassifizierung von Patienten mit akuter GvHD

Hyperlink zu MAGIC Paper und zur Beurteilung der akuten GvHD

[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)00602-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(15)00602-3/fulltext)

Glucksberg et al. (1974) modified criteria taken from the EBMT 2008 revised edition of handbook with permission.

Anhang 2: Bewertung der chronischen GvHD

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/>

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE: <input type="text"/>	Asymptomatisch und voll aktiv (ECOG 0; KPS oder LPS 100 %)	Symptomatisch, voll gehfähig, nur bei körperlich anstrengender Aktivität eingeschränkt (ECOG 1, KPS oder LPS 80–90 %)	Symptomatisch, ambulant, in der Lage, sich selbst zu versorgen, > 50 % der Wachstunden im Bett (ECOG 2, KPS oder LPS 60–70 %)	Symptomatisch, eingeschränkte Selbstversorgung, > 50 % der Wachstunden im Bett (ECOG 3–4, KPS oder LPS < 60 %)

HAUT †

SCORE % BSA

<u>Welche GvHD-Merkmale werden nach BSA bewertet?</u>	Keine BSA beteiligt	1–18 % BSA	19-50 % BSA	> 50 % BSA
---	---------------------	------------	-------------	------------

Kreuzen Sie alle zutreffenden

Antworten an:

- Makulo-papulöser Ausschlag/ Erythem
- Merkmale von Lichen planus
- Sklerotische Merkmale
- Papulär-squamöse Läsionen oder Ichthyose
- Keratosis pilaris-artige GvHD

SCORE DER

HAUTMERKMALE:

Keine sklerotischen Merkmale

Oberflächliche sklerotische Merkmale „nicht gefesselt“ (Falten können erzeugt werden)

Alles Zutreffende ankreuzen:

Tiefe sklerotische Merkmale „Gefesselt“ (Faltenbildung nicht möglich) Mobilitätseinschränkung Ulzeration

Andere GvHD-Merkmale der Haut (NICHT nach BSA bewertet)

Alles Zutreffende ankreuzen:

- Hyperpigmentierung
- Hypopigmentierung
- Poikilodermie
- Schwerer oder generalisierter Pruritus
- Beteiligung der Haare
- Beteiligung der Nägel

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache erklärt (bitte angeben):

MUND	Keine Symptome	Leichte Symptome mit Krankheit-sanzeichen, aber keine signifikante Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme	Mittelschwere Symptome mit Krankheitszeichen mit teilweiser Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme	Schwere Symptome mit Krankheitszeichen bei der Untersuchung mit erheblicher Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme
<i>Merkmale von Lichen planus vorhanden:</i> Ja Nein				

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache erklärt (bitte angeben): ___

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
AUGEN	Keine Symptome	Leichte Symptome des trockenen Auges, die die ATL nicht beeinträchtigen (Anwendung von benetzenden Augentropfen $\leq 3 \times$ täglich)	Mittelschwere Symptome des trockenen Auges, die teilweise ATL betreffen (benetzende Augentropfen $> 3 \times$ täglich oder punktuelle Pfropfen), OHNE neue Sehstörungen aufgrund von KCS	Schwere Symptome des trockenen Auges, die die ATL signifikant beeinträchtigen (spezielle Brille zur Schmerzlinderung) ODER aufgrund von Augensymptomen keine Arbeit möglich ODER Verlust des Sehvermögens aufgrund von KCS
<i>Keratokonjunktivitis sicca (KCS), bestätigt durch einen Augenarzt:</i>				
Ja				
Nein				
Nicht untersucht				

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache erklärt (bitte angeben): _____

GI-Trakt	Keine Symptome	Symptome ohne signifikanten Gewichtsverlust* ($< 5 \%$)	Symptome in Verbindung mit leichtem bis moderatem Gewichtsverlust* (5–15 %) ODER mittelschwerer Durchfall ohne signifikante Beeinträchtigung des täglichen Lebens	Symptome, die mit signifikantem Gewichtsverlust* $> 15 \%$ verbunden sind, erfordern Nahrungsergänzung für den Großteil des Kalorienbedarfs ODER Ösophageale Dilatation ODER schwerer Durchfall mit signifikanter Beeinträchtigung des täglichen Lebens
Alles Zutreffende ankreuzen:				
Ösophagusmembran/proximale Striktur oder Ring				
Dysphagie				
Anorexie				
Übelkeit				
Erbrechen				
Durchfall				
Gewichtsverlust $\geq 5 \%$ *				
Gedeihstörung				

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache erklärt (bitte angeben): _____

LEBER	Normales Gesamtbilirubin und ALT oder AP $< 3 \times$ ONG	Normales Gesamtbilirubin und ALT ≥ 3 bis $5 \times$ ONG oder AP $\geq 3 \times$ ONG	Erhöhtes Gesamtbilirubin, aber ≤ 3 mg/dl oder ALT > 5 ONG	Erhöhtes Gesamtbilirubin > 3 mg/dl
--------------	---	--	--	--------------------------------------

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache erklärt (bitte angeben): _____

LUNGE**				
Symptom-Score:	Keine Symptome	Leichte Symptome (Kurzatmigkeit nach dem Treppensteigen)	Mittelschwere Symptome (Kurzatmigkeit nach Gehen in der Ebene)	Schwere Symptome (Kurzatmigkeit im Ruhezustand: O ₂ erforderlich)

Lungen-Score:	FEV1 $\geq 80 \%$	FEV1 60–79 %	FEV1 40–59 %	FEV1 $\leq 39 \%$
% FEV1 <input type="text"/>				

Lungenfunktionstests
Nicht durchgeführt

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch eine dokumentierte nicht-GvHD-Ursache erklärt (bitte angeben): _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
GELENKE UND FASZIEN	Keine Symptome	Leichtes Spannungsgefühl in Armen oder Beinen, normale oder leichte Einschränkung des Bewegungsumfangs (range of movement, ROM) UND keine Auswirkung auf ATL	Spannungsgefühl in Armen oder Beinen ODER Gelenkkontrakturen, Erythem aufgrund von Faszitiis, moderate Abnahme des ROM UND leichte bis mittelschwere Einschränkung der ATL	Kontrakturen MIT signifikanter Abnahme des ROM UND signifikanter Einschränkung der ATL (nicht in der Lage, Schuhe zu binden, Hemden zu knöpfen, sich selbst anzukleiden usw.)
<u>P-ROM-Score (siehe unten)</u>				
Schulter (1–7): ____				
Ellbogen (1–7): ____				
Handgelenk/Finger (1–7): ____				
Knöchel (1–4): ____				

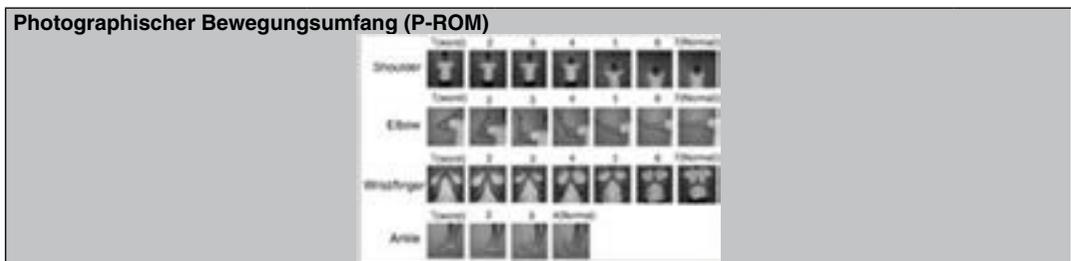
Anomalie vorhanden, aber vollständig durch nicht durch GvHD dokumentierte Ursache erklärt (bitte angeben): ____

GENITALTRAKT (siehe ergänzende Abbildung*)	Keine Symptome	Leichte Symptome [†] und Frauen mit oder ohne Beschwerden bei der Untersuchung	Mittelschwere Symptome [†] und eventuell Beschwerden bei der Untersuchung	Schwere Symptome [†] mit oder ohne Beschwerden
Nicht untersucht				
Derzeit sexuell aktiv				
Ja				
Nein				

Anomalie vorhanden, aber vollständig durch nicht durch GvHD dokumentierte Ursache erklärt (bitte angeben): ____

Andere Indikatoren, klinische Merkmale oder Komplikationen im Zusammenhang mit chronischer GvHD (Alle zutreffenden Antworten ankreuzen und dem Schweregrad (0–3) zuordnen, basierend auf den funktionellen Auswirkungen, falls zutreffend, keine 0, leicht 1, mittelschwer 2, schwer 3)			
Aszites (Serositis) ____	Myasthenia gravis ____		
Perikarderguss ____	Periphere Neuropathie ____		Eosinophilie > 500/µl ____
Pleuraerguss/ergüsse ____	Polymyositis ____		Thrombozyten < 100 000/µl ____
Nephrotisches Syndrom ____	Gewichtsverlust > 5 %* ohne GI-Symptome		Sonstiges (bitte angeben): ____

GvHD-Gesamtschweregrad (Stellungnahme des Bewerter)	<input type="checkbox"/> Keine GvHD	<input type="checkbox"/> Leicht	<input type="checkbox"/> Mittelschwer	<input type="checkbox"/> Schwer
---	-------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------



† Die Hautbewertung sollte sowohl den Prozentsatz der BSA, die von den Krankheitszeichen betroffen ist, als auch die Skalen für die Hautmerkmale heranziehen. Wenn eine Diskrepanz zwischen dem prozentualen Anteil der Gesamtkörperoberfläche (body surface area, BSA) und dem Score für die Hautmerkmale besteht ODER oberflächliche sklerotische Merkmale vorhanden sind (Score 2), aber eine eingeschränkte Mobilität oder Ulzeration (Score 3) vorliegt, sollte der höhere Wert in die endgültige Hautbewertung einfließen.

* Gewichtsverlust innerhalb von 3 Monaten.

** Die Lungenbewertung sollte nach Möglichkeit sowohl anhand der Symptome als auch anhand des FEV1-Scores durchgeführt werden. FEV1 sollte bei der endgültigen Lungenbewertung verwendet werden, wenn es Diskrepanzen zwischen Symptomen und FEV1-Scores gibt.

Abkürzungen: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), KPS (Karnofsky Performance Status), LPS (Lansky Performance Status); BSA (body surface area, Körperoberfläche); ATL (activities of daily living, Aktivitäten des täglichen Lebens); LFTs (Leberfunktionstests); AP (alkalische Phosphatase); ALT (Alaninaminotransferase); ONG (obere Normgrenze).

‡ Von Fachärzten oder geschulten Ärzten auszufüllen (siehe ergänzende Abbildung).

Name: _____ Geburtsdatum: _____ Datum der Beurteilung: _____

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
GENITALTRAKT (Mann oder Frau)	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> Leichte Symptome und bei Frauen können Beschwerden auftreten* MIT Beschwerden bei der Untersuchung	<input type="checkbox"/> Mittelschwere Symptome möglich* mit Beschwerden bei der Untersuchung	<input type="checkbox"/> Schwere Symptome mit oder ohne Beschwerden*
Derzeit sexuell aktiv: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Alle zutreffenden Symptome ankreuzen: <input type="checkbox"/> Merkmale von Lichen planus <input type="checkbox"/> Merkmale von Lichen sclerosus <input type="checkbox"/> Vaginale Vernarbung (Frauen) <input type="checkbox"/> Klitorale/labiale Adhäsion (Frauen) <input type="checkbox"/> Labiale Resorption (Frauen) <input type="checkbox"/> Erosionen <input type="checkbox"/> Fissuren <input type="checkbox"/> Ulzera <input type="checkbox"/> Phimose (Männer) <input type="checkbox"/> Vernarbung/Stenose der Harnröhrenöffnung (Männer)				
<input type="checkbox"/> Anomalie vorhanden, aber es wird <u>NICHT</u> angenommen, dass es sich um eine GvHD handelt (Ursache angeben): _____ <input type="checkbox"/> Anomalie, von der angenommen wird, dass es sich um eine GvHD <u>PLUS</u> andere Ursachen handelt (Ursache angeben): _____				

* Genitalsymptome sind nicht spezifisch für cGvHD und können auf ein vorzeitiges Gonadenversagen oder eine Infektion des Genitaltrakts zurückgehen.

Wenn kein Gynäkologe verfügbar ist, kann eine externe Untersuchung durchgeführt werden, um die „Beschwerden bei der Untersuchung“ wie folgt zu bestimmen:

- Spreizen Sie die großen Schamlippen, um die Vulva auf die oben genannten Anzeichen zu untersuchen. Berühren Sie die Öffnungen der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Skene- und Bartholin-Drüsen) sowie die inneren und äußeren Schamlippen vorsichtig mit einem Wattestäbchen. Vulvaschmerzen, die durch die sanfte Berührung mit einem Wattestäbchen hervorgerufen werden, werden bei der Untersuchung als Beschwerden eingestuft. Tasten Sie die Scheidenwände mit einem Finger ab, um Strikturen, Verkürzung, Verengung oder andere Anzeichen einer Scheidenvernarbung zu erkennen.
- Wenn die Frau sexuell aktiv ist, finden Sie heraus, ob das Abtasten mit Wattestäbchen oder sanfte Abtasten von Narben Schmerzen hervorruft, die jenen ähnlich sind, die die Frau während des Geschlechtsverkehrs verspürt.

Weibliche Genitalien: Schweregrad der Symptome:

- Leicht (eine der folgenden Erkrankungen); Erythem auf den Schleimhautoberflächen der Vulva, Lichen planus oder Lichen sclerosus der Vulva
- Mittelschwer (eine der folgenden Erkrankungen); erosive entzündliche Veränderungen der Vulva-Schleimhaut, Fissuren in den Vulvafalten
- Schwer (eine der folgenden Erkrankungen); Labiale Fusion, Adhäsion der Klitorisvorhaut, fibrinöse Vaginaladhäsionen, zirkumferenzielle fibröse Bändelung der Vagina, Vaginaverkürzung, Synechien, dichte sklerotische Veränderungen und vollständige Vaginalstenose

Männliche Genitalien: Zu den diagnostischen Merkmalen gehören Merkmale von Lichen planus und Lichen sclerosus und Phimose oder Vernarbung oder Stenose der Harnröhre. Schweregrad der Symptome: **Leicht** – Merkmal von Lichen planus; **Mittelschwer** – Merkmal von Lichen sclerosus oder mittelschweres Erythem; **Schwer** – Phimose oder Vernarbung der Harnröhre/Harnröhrenöffnung

Entnahme einer Biopsie: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Biopsie am Prüfzentrum: <input type="checkbox"/> GvHD histologisch bestätigt: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Änderung gegenüber vorheriger Bewertung: <input type="checkbox"/> Keine vorherige oder aktuelle GvHD <input type="checkbox"/> Verbessert <input type="checkbox"/> Stabil <input type="checkbox"/> Schlechter <input type="checkbox"/> n. z. (Baseline)
--

Mit Genehmigung von Jagasia et al. (2015).

Literaturhinweise

Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:297–322.

Ball LM, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2013;163:501–9.
 Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease

- after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26:2462–8.
- Bladon J, Taylor P. The down regulation of IL1 and IL6, in monocytes exposed to ECP treated lymphocytes, is not dependent on lymphocyte phosphatidylserine externalisation. *Transpl Int*. 2006;19(4): 319–24.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966;62:21–78.
- Carpenter P. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood*. 2011;118(10):2679–87.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis—an overview. *Front Med*. 2018;5:236.
- Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a children's oncology group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:782–95.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR histocompatibility and stem cell sources working committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95:3702–9.
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giralto S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006;107:3074–80.
- Cizek SM, El-Bietar J, Rubinstein J, Dandoy C, Wallace GH, Nelson A, et al. Pediatric and Young adult vulvovaginal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2408–15.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, Ramakrishnan A, De Filipp Z, Salhotra A, Chai-Ho W, Mehta R, Wang T, Arora M, Pusic I, Saad A, Shah N, Abhyankar S, Bachier C, Galvin J, Im A, Langston A, Liesveld J, Juckett M, Logan A, Schachter L, Alavi A, Howard D, Waksal HW, Ryan J, Eiznhamer D, Aggarwal SK, Iyoub J, Schueller O, Green L, Yang Z, Krenz H, Jagasia M, Blazar BR, Pavletic S, on behalf of the ROCKstar Study Investigators. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood*. 2021;38(22):2278–89. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
- Cuvellier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, Kitko CL, Lewis VA, Schechter T, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. *Blood*. 2019;134(3):304–16.
- de Vere HI, Kilgour JM, Danby R, Peniket A and Martin RA “is this the GVHD?” A qualitative exploration of quality of life issues in individuals with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplant and their experiences of a specialist multidisciplinary bone marrow transplant service. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:11.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN. On behalf of the Haematology task force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30–45.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667–74.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214–9.
- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft versus host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–15.
- 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(12):945–56.
- Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*. 2012;16:887–93.
- Friend BD, Schiller GJ. Beyond steroids: A systematic review and proposed solutions to managing acute graft-versus-host disease in adolescents and young adults. *Blood Rev*. 2022;52:100886. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100886>.
- Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and Young adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):e101–12.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295–304.
- González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019;94(3):319–26.
- Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Front Immunol*. 2021;12:605726.
- Greinix HT. Graft-versus-host disease. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2008.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria SA, Reshef R, Wölfel M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JLM, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:4–10.

- Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000;95:2754–9.
- Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1973–80.
- Inamoto WK, Im Y, Hamilton B, Koreth J, Arora M, Pusic I, Mays JW, Carpenter PA, Luznik L, Reddy P, Ritz J, Greinix H, Paczesny S, Blazar BR, Pidala J, Cutler C, Wolff D, Schultz KR, Pavletic SZ, Lee SJ, Martin PJ, Socie G, Sarantopoulos S. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2020 etiology and prevention working group report transplant and cellular. *Therapy*. 2021;27(6):452–66.
- Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:215–21.
- Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol*. 2010;150:278–92.
- Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2011;118(16):4472–9.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35.
- Jagasia M, et al. Reach 1 rux for the treatment of steroid refract aGvHD. *Blood*. 2020;135(20):1737–49. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng S, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers MED. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease consensus for clinical trials: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.
- Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Mary E, Flowers ME, Cowen EW, Tkaczyk E, Farhadfar N, Jain S, Steven P, Luo ZK, Ogawa Y, Stern M, Yanik GA, Cuvelier GDE, Cheng GS, Holtan SG, Schultz KR, Martin PJ, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, Paczesny S, Blazar BR, Sarantopoulos S, Socie G, Greinix H, Cutler C. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: Ila. The 2020 Clinical implementation and early diagnosis working group report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:545557.
- Lawitschka A, Ball LM, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:S74–81.
- Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, Dalle JH, Balduzzi A, Gibson B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int*. 2020;33(7):762–72.
- MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):165–71.
- Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukaemia*. 2014;28:2283–91.
- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, Foley R, Socie G, Carter S, Couriel D, Schultz KR, Flowers MED, Filipovich AH, Saliba R, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Lee SJ. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. Design of clinical trials working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:491–505.
- Meier JKH, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the international consensus conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest*. 2011;15:127–39.
- Miklos D, Cutler C, Arora M, Waller E, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar B, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130:21.
- Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, Socie G, Zeiser R. Refractory acute graft versus host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*. 2020;136(17):1903–6.
- Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, Paina OV, Smirnova AG, Dotsenko AA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1379–87. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
- Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, Fernández-Arroyo A, Rosich B, Martínez AP, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021;38(4):331–45. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1868637>.
- Ngwube A, Shah N, Godder K, Jacobsohn D, Hulbert ML, Shenoy S. Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood Adv*. 2020;4(16):3894–9.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chien JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers MED, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller FW, Mittleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang

- GB. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:252–66.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 consensus conference on AGvHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825–8.
- Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA approval summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Oncologist.* 2020;25(2):328–34.
- Ringden O, Keating A. Mesenchymal stromal cells as treatment for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:163–4.
- Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and international bone marrow transplant registry working committee on alternative donor and stem cell sources. *N Engl J Med.* 2000;342:1846–54.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socié G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855–64.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S, Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659–78.
- Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, et al. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2020;24(3):1–9.
- Treister N, Chai X, Kurland B, Pavletic S, Weisdorf D, Pidala J, Palmer J, Martin P, Inamoto Y, Arora M, Flowers M, Jacobsohn D, Jagasia M, Arai S, Lee SJ, Cutler C. Measurement of oral chronic GVHD: results from the chronic GVHD consortium. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1123–8.
- Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Applebaum FR, Martin PJ, Flowers MED. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GvHD. *Blood.* 2009;114(3):702–8.
- Watkins BK, Horan J, Storer B, Martin PJ, Carpenter PA, Flowers MED. Recipient and donor age impact the risk of developing chronic GvHD in children after allogeneic hematopoietic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2016;52(4):625–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.328>. 1–2 advance online publication 19 December 2016
- Wolff D, von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, von Bergwelt-Baildon M, Held SEA, Brossart P. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood.* 2012;119(1):16–25.
- Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kroger N, Flowers ME. Steroid refractory chronic graft versus host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2079–87.
- Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192–200.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli M, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228–38.
- Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019;187(5):563–72.
- Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol.* 2021;230:108823. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.

Open Access Dieses Kapitel ist unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) lizenziert, die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie ausreichend auf den/die Originalautor(en) und die Quelle verweisen und einen Link zur Creative Commons Lizenz einfügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Zusammenfassung

Die Behandlung rezidivierender Erkrankungen stellt nach wie vor eine Herausforderung dar und es wird allgemein anerkannt, dass das Prinzip der allogenen HSZT sowohl auf der Konditionierung oder dem Vorbereitungsregime für den Empfänger als auch auf dem Graft-versus-Malignom (GvM)- oder Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekt beruht, der von den Spender-T-Zellen und NK-Zellen ausgeht. Strategien, die sich diesen Effekt zunutze machen, sind entscheidend für den Erfolg und müssen genutzt und verfeinert werden, um das Ergebnis zu verbessern. Weitere Forschung ist erforderlich, um neue Strategien und Therapien zu identifizieren, mit denen sich die Aussichten für Patienten verbessern lassen, die nach einer HSZT ein Rezidiv erleiden.

Nach einem Rezidiv sind die Herausforderungen für die Pflege enorm; die benötigte psychologische Unterstützung ist komplex und ihre Koordination und Erbringung obliegt weitgehend der Pflegefachperson, unabhängig vom gewählten Behandlungsansatz.

Schlüsselwörter

Graft-versus-Malignom (GvM) oder Graft-versus-Leukämie (GvL) · Spender-Lymphozyteninfusionen (Donor lymphocyte infusions, DLI) · Rezidiv · Chimärismus

M. NíChonghaile (✉)
HOPE Directorate, St James's Hospital,
Dublin, Irland

13.1 Einführung

Das Prinzip der allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) beruht sowohl auf dem Konditionierungs- oder Vorbereitungsregime für den Empfänger als auch auf dem Graft-versus-Malignom (GvM)- oder Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekt, der von den Spender-T-Zellen und NK-Zellen ausgeht. Die Autoimmunattacke auf das Malignom hilft, die Krankheit beim Empfänger mithilfe des Konditionierungsregimes zu beseitigen. Wie gut eine bösartige Erkrankung durch den GvM- oder GvL-Effekt beseitigt werden kann, ist unterschiedlich. Erkrankungen, welche am empfänglichsten dafür sind, sind die chronische myeloische Leukämie, die chronische lymphozytäre Leukämie, geringgradige B-Zell-Lymphproliferationen, ein Mantelzell-Lymphom und EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen. Die meisten anderen Erkrankungen sind für den GvM- oder GvL-Effekt mäßig empfänglich. Am wenigsten sprechen darauf Erkrankungen an, die eine spezielle Proliferation aufweisen oder die fortgeschritten oder chemorefraktär sind.

13.2 Mechanismus des GvM/GvL-Effekts

Sowohl T-Lymphozyten als auch NK-Zellen sind am GvL-Effekt beteiligt, und man nimmt an, dass zytotoxische T-Zellen mehrere Klassen von Antigenen auf leukämischen Zellen erkennen. Die NK-Zellen zielen auf MMag-Eigenproteine ab (auf dem Gewebe des Empfängers vorhanden), die durch die Leukämie überexprimiert werden, z. B. Proteinase 3 und tumorspezifische Elastase-Antigene, z. B. Wilms-Tumor 1, und fusionierte

Proteine, z. B. BCR-ABL, und sie nutzen den Perforin-Granzym-Signalweg, um ihre Ziele zu töten. Sie werden jedoch nur aktiviert, wenn hemmende Signale von Eigen (Empfänger)-MHC-Klasse-I-Molekülen auf dem Ziel fehlen oder durch aktivierende Signale über den NKG2D-Rezeptor überwunden werden. Der Suppressor des Empfängerimmunsystems ermöglicht es den Spenderzellen, diesen Effekt auszulösen.

13.3 Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)

Der Zweck der Überwachung der MRD nach erfolgter Transplantation besteht darin, das Ansprechen oder die Remission der Erkrankung bzw. ein geringgradiges Rezidiv der Erkrankung zu erkennen, sobald der Wert eines bestimmten Markers ansteigt. Dadurch kann eine therapeutische Intervention sehr früh erfolgen und die Erfolgschancen können optimiert werden.

MRD kann mit molekularen Methoden überwacht werden – hier hat die Grunderkrankung einen spezifischen Marker oder ein spezifisches Protein, das mittels Durchflusszytometrie überwacht werden kann. Tabelle 13.1 zeigt die zytogenetischen Anomalien, auf die bei einigen Krankheiten abgezielt werden kann (nach Treleaven und Barrett 2009, Seite 410), und Tabelle 13.2 zeigt einige der molekularen Ziele (nach Apperly et al. 2012), wenn sie bei der Diagnose vorhanden waren.

Tabelle 13.1 Häufige zytogenetische Ziele für ein MRD-Screening bei verschiedenen Malignomen

Krankheit	MRD-Ziel
Myelodysplastische Syndrome	Del(5q); Monosomie 7, Trisomie 8
Chronische myeloische Leukämie	t(9;22)
Akute myeloische Leukämie	t(8;21); inv. (16)
Akute lymphoblastische Leukämie	t(9;22) t(4;11); t(8;14)
Follikuläres Lymphom	t(14;18)
Mantelzell-Lymphom	t(11;14)
Chronische lymphatische Leukämie	del(13q), del(11q); del(17p)
Multiplres Myelom	del(13q), del(11q)

Tabelle 13.2 Beispiele für molekulare Ziele bei verschiedenen Malignomen

Krankheit	Molekulares Ziel
B-ALL	TEL-AML1 BCR-ABL1 Ig/TCR-Gen-Rearrangements
T-ALL	Ig/TCR-Gen-Rearrangements Tald1
APML	PML-RARA
AML	AML1-ETO CBFb-MYH11 WT-1 NPM1 mutiert FIT3

13.4 Chimärismus

Die Chimärismus-Analyse ist ein weiteres wichtiges Instrument bei der Nachbeobachtung des Empfängers nach der HSZT. Sie zeigt den Grad des Engraftments der Spenderzellen und bietet die Möglichkeit, eine bevorstehende Transplantatabstoßung zu identifizieren, kann aber auch ein Indikator für ein Rezidiv oder Wiederauftreten der Erkrankung sein. Chimärismus kann auch als Grundlage für eine therapeutische Intervention zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung und Aufrechterhaltung des Engraftments dienen, und wird als Mechanismus einer präemptiven Immuntherapie zur Provokation des GvM- oder GvL-Effekts eingesetzt, insbesondere bei Hochrisikopatienten.

Der Chimärismus ermöglicht die Überwachung des Verhältnisses der vom Spender bzw. Empfänger stammenden Zellen bei nicht genetisch identen Spender-Empfänger-Paaren, was eine zeitnahe Intervention beim Empfänger ermöglicht. Der Begriff „Chimärismus“ stammt aus der griechischen Mythologie, in der die Chimäre ein feuerspeiendes Mischwesen mit dem Kopf eines Löwen, dem Körper einer Ziege und dem Schwanz einer Schlange war. Heute wird damit die Tatsache bezeichnet, dass ein Individuum genetisch unterschiedliche Zellen-DNA von zwei Personen in sich trägt.

Anfänglich war man der Meinung, dass eine HSZT nur bei 100 %igem Spenderchimärismus als erfolgreich angesehen werden könne, und dies trifft bei bösartigen Erkrankungen sicher zu. Bei nicht bösartigen Erkrankungen (z. B. bei aplastischer Anämie oder Hämoglobinopathien) kann jedoch ein gemischter Chimärismus (*mixed chimerism*, MC) ausreichen, um die normale Hämatopoese wiederherzustellen.

Obwohl das Ergebnis des gesamten (unfraktionierten) Chimärismus wichtig ist, können mehr Informationen gewonnen werden, wenn eine Analyse des linienspezifischen Chimärismus durchgeführt wird, was eine separate Verfolgung des lymphoiden und myeloischen Engraftments ermöglicht und selbst sehr nützliche Informationen über ein mögliches Krankheitsrezidiv liefern kann. Bei entsprechender Indikation sollte dies in Verbindung mit anderen Mitteln der MRD-Analyse und -Diagnose eingesetzt werden.

Der Zeitplan und die Protokolle für die Chimärismus-Analyse sind zentrums-, krankheits- und behandlungsspezifisch, und es sollte auf die Richtlinien Ihrer Einrichtung verwiesen werden.

13.5 Management der rezidierten Erkrankung

Wenn bei einem Empfänger eine MRD oder eine Abnahme des Chimärismus nachgewiesen wird, gibt es eine Reihe von möglichen Strategien. Bei gemischtem Chimärismus kann das Schema in

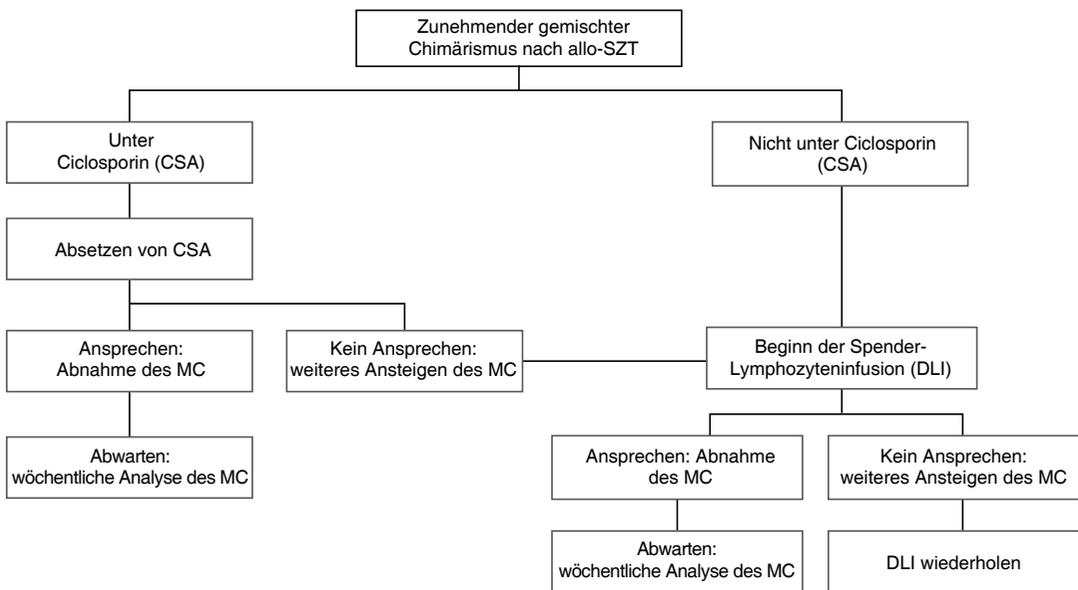


Abb. 13.1 Patienten mit ansteigendem gemischtem Chimärismus (MC) nach erfolgter Transplantation (5 % oder mehr autologe Zellen) gegenüber der vorherigen Probe wird eine weitere Therapie angeboten. Die Immuntherapie für Patienten, die CSA erhalten, besteht im sofortigen Absetzen des Immunsuppressivums. Der Chimärismus wird dann wöchentlich analysiert, bis der Status eines kompletten Chimärismus (*complete chimerism*, CC) wiederhergestellt ist. Wenn der MC nach Absetzen von CSA weiter ansteigt, wird eine DLI verabreicht. Die Immuntherapie für Patienten, die kein

Abb. 13.1 befolgt werden.

Ein Rezidiv tritt in der Regel im KM auf, kann aber auch extramedullär auftreten, was vermutlich auf eine Immunflucht vor patrouillierenden Lymphozyten zurückzuführen ist. Man nimmt auch an, dass sich die Leukämie der Immunüberwachung durch die T-Zellen des Spenders entziehen kann, indem sie mutiert oder ein resistenterer Klon der ursprünglichen Erkrankung wird. Die Ursache des Rezidivs kann auch bei verschiedenen hämatologischen Malignomen unterschiedlich sein. Während Rezidive viele Jahre nach der HSZT auftreten können, was darauf hinweist, dass die Grunderkrankung vielleicht nie ausgerottet wurde, sondern vom Immunsystem des Spenders in Schach gehalten wurde, ist dies bei der CML häufiger der Fall. Und bei dieser Erkrankung kann die Verabreichung von DLI die Remission oft wiederherstellen.

Die Aussichten für den Empfänger, der nach einer HSZT ein Rezidiv erleidet, sind jedoch schlecht und erfordern ein offenes Gespräch mit dem Empfänger und seiner Familie, um die wahrscheinlichen Ergebnisse und den Erfolg zu

CSA erhielten, bestand aus DLI als Erstlinienbehandlung. Die verabreichte Zelldosis basiert auf der Anzahl und der potenziellen Schwere der HLA-Nichtübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, und die Anfangsdosen reichen von $2,5 \times 10^4$ bis 1×10^6 /kg KG. Nach der DLI wird der Chimärismus-Status wöchentlich analysiert, bis der CC-Status wiederhergestellt ist. Patienten, bei denen der MC weiter zunimmt, erhalten eine zusätzliche DLI nach einem Zeitraum von mindestens 3 Wochen. Tritt keine GvHD auf, wird die DLI-Dosis verdoppelt (Bader et al. 2005)

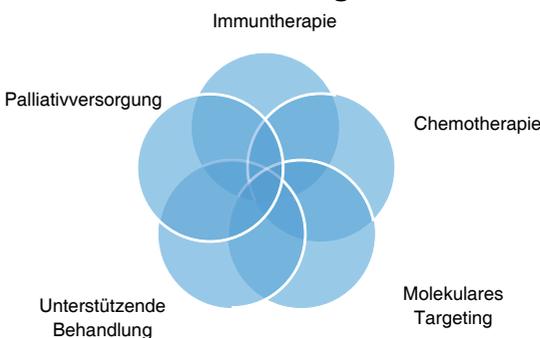
definieren. Die Versorgung des rezidierten Patienten dreht sich um fünf potenzielle Strategien:

- Immuntherapie.
- Chemotherapie.
- Molekulares Targeting.
- Unterstützende Behandlung.
- Palliativbehandlung.

Der Zeitpunkt des Rezidivs ist äußerst wichtig. Frühe Rezidive sind schwer zu behandeln, und jede Intervention kann für den Patienten eine Herausforderung darstellen oder aufgrund der Nähe zur HSZT und der Komplikationen, welche beim Empfänger auftreten, nicht möglich sein. Patienten, die nach einer HSZT ein Rezidiv erleiden, werden vielleicht nur sehr schwer damit fertig und akzeptieren, dass eine weitere Behandlung eventuell nicht möglich oder unwirksam ist, insbesondere wenn sie bereits vor der HSZT eine intensive Behandlung erhalten hatten.

Es ist jedoch wichtig, den Patienten kontinuierliche Unterstützung anzubieten, damit sie sich in diesem Stadium nicht verlassen fühlen. Dies hilft den Patienten, realistische Hoffnung und Optimismus aufrechtzuerhalten. Palliative und unterstützende Behandlung sind valide und realistische Optionen, um eine gute Lebensqualität zu erhalten. Sie sollten nicht ignoriert werden. Die Hilfe und Unterstützung des medizinischen Teams, des behandelnden Arztes des Empfängers, des überweisenden Krankenhauses und oft der Primärversorgung, z. B. Hausarzt und Hospiz, sind für das Management und die Behandlung des rezidierten Patienten unerlässlich. Eine ärztliche Überweisung an Psychologen, Sozialarbeitern/soziale Dienste, Berater oder Teams der Psychiatrie kann auch dem Patienten und seiner Familie zugutekommen.

13.6 Behandlungsansätze für ein Rezidiv nach allogener HSZT



13.7 Management der rezidierten Erkrankung

13.7.1 Immuntherapie

Dies ist ein wichtiges Instrument in der Behandlung des rezidierten Patienten und kann vom allmählichen Absetzen der Immunsuppression (wenn der Patient sie noch erhält) bis zur Verabreichung von Spender-Lymphozyteninfusionen (DLI) in inkrementellen Dosen reichen.

13.8 Ausschleichen der Immunsuppression

Der GvL- oder GvM-Effekt der HSZT kann durch Reduktion und Absetzen des IS-Wirkstoffs (Immunsuppressivum), den der Patient möglicherweise erhält, verstärkt werden. Pflegerische Betreuung und Aufklärung sind in diesem Fall unerlässlich, da der Patient nicht nur auf GvL, sondern auch auf die Entwicklung einer Graft-versus-Host-Erkrankung (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD) hin überwacht werden muss, die in einem anderen Kapitel ausführlich besprochen wird.

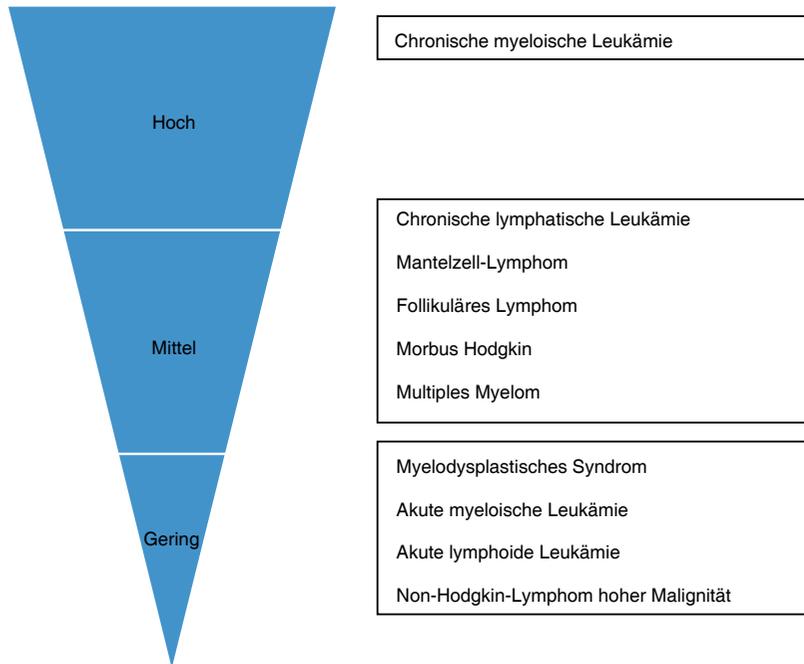
13.8.1 DLI

Eine DLI allein kann eine dauerhafte Remission der Grunderkrankung induzieren, insbesondere bei einer CML, bei der Rezidive auf molekularer Ebene eintreten. Bei anderen Erkrankungen kann das Ansprechen von wirksam bis unwirksam variieren (Abb. 13.2). Der Empfänger sollte über die Gründe für die DLI und die Vorteile und das potenzielle Risiko einer GvHD aufgeklärt werden und auch unterstützende schriftliche Informationen dazu erhalten. Die Einwilligung für die DLI sollte gemäß der Richtlinie des Zentrums, das die DLI verabreicht, eingeholt werden. Die meisten Zentren verabreichen abgestufte Dosen zwischen 1×10^6 CD3-Zellen pro kg und 1×10^8 pro kg Körpergewicht des Empfängers, abhängig von der Zeit seit der Transplantation, dem Performance-Status des Patienten und der Art des Spenders.

Falkenberg, JHF et al. 2019 S. 445 EBMT Handbook

DLI kann auch als adjuvante Therapie zu Chemotherapie oder zielgerichteten Therapien ver-

Abb. 13.2 Ansprechen auf DLI (nach Treleaven und Barrett 2009)



	Zeitpunkt	Verwandt	Nicht verwandt	Haplo
Präemptiv und prophylaktisch ^b	3 Monate	$1-5 \times 10^5/\text{kg}$	$1 \times 10^5/\text{kg}$	
	6 Monate	$1 \times 10^6/\text{kg}$	$1 \times 10^6/\text{kg}$	$1 \times 10^4/\text{kg}$
Rezidiv in Kombination mit Chemotherapie ^c	Nach Chemotherapie	$1 \times 10^7/\text{kg}$	$1 \times 10^7/\text{kg}$	

Evidenzstufe C

^a Eine DLI kann 6–8 Wochen nach der ersten DLI 1 Log höher wiederholt werden, wenn z. B. eine MRD noch vorhanden ist und keine GvHD beobachtet wird. GvHD als Endpunkt von wiederholten DLIs für präventive DLIs wird in Zeiten der MRD-Überwachung nicht mehr empfohlen

abreicht werden, um die Wirkung dieser Behandlung zu verstärken oder eine erzielte Remission aufrechtzuerhalten.

DLI darf nicht verabreicht werden, wenn der Empfänger bereits eine signifikante akute GvHD hatte oder eine Behandlung für eine chronische GvHD erhält.

Während einer DLI treten selten Nebenwirkungen auf. Die Empfänger nehmen häufig den Geruch oder Geschmack des in der Kryokonservierung verwendeten Konservierungsmittels DMSO wahr oder können in seltenen Fällen auf DMSO reagieren. Eine Pflegefachperson sollte während der DLI beim Empfänger bleiben, und der Empfänger sollte nach der DLI-Dosis eine Zeitlang unter Beobachtung bleiben, was im DLI-Verabreichungsprotokoll des Zentrums vorgeschrieben sein sollte. Die Hauptnebenwirkung der DLI ist die Entwicklung einer GvHD, und die Pflegefachperson sollte den Empfänger erneut

über die Symptome der GvHD aufklären. Die Behandlung der GvHD wurde bereits in Kapitel (11) beschrieben.

13.8.2 Chemotherapie

Diese kann palliativ eingesetzt werden oder zur versuchten Verringerung der Krankheitslast, um eine DLI oder eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen oder eine Remission zu erreichen. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach der HSZT ein Rezidiv erleiden, benötigen häufig eine reduzierte oder modifizierte Dosis aufgrund der Toxizität der vorherigen Behandlung oder weil sie die Dosislimits bestimmter Chemotherapeutika erreicht haben. Regimes für rezidierte Patienten sind meist patientenspezifisch, es gibt derzeit sehr wenige standardisierte Ansätze. Die pflegerische Betreuung dieser Patienten wurde in den vorherigen Kapiteln gut dokumentiert.

13.9 Molekulare oder zielgerichtete Therapien

Wenn sie verfügbar sind, muss die Verabreichung von molekularen oder zielgerichteten Therapien an Patienten, die nach einer HSZT ein Rezidiv erleiden, in Betracht gezogen werden. Krankheitsspezifische monoklonale Antikörper, z. B. Brentuximab, bei einigen Lymphomen; anti-CD33-Wirkstoffe, z. B. Gemtuzumab, bei myeloischen Malignomen; und TKI bei BCR-ABL-positiven Malignomen können eine wichtige Rolle in diesem Setting spielen, und mit neuen zielgerichteten Therapien steigt die Anzahl der verfügbaren Behandlungen.

13.10 Zweite HSZT

Tritt bei einem Patienten später nach der HSZT ein Rezidiv auf, kann eine zweite HSZT unter Verwendung von Stammzellen entweder des ursprünglichen Spenders oder eines alternativen Spenders in Betracht gezogen werden. Bei bösartigen Erkrankungen ist ein zweites Verfahren in der Regel nur dann möglich, wenn nach erfolgreicher Verabreichung einer Chemotherapie, einer molekularen oder zielgerichteten Therapie eine Remission erreicht wurde. Die Morbidität und Mortalität, die mit einer zweiten HSZT verbunden sind, sind oft beträchtlich, und der Patient und die Familie sollten vor einem solchen Schritt ausführlich beraten werden.

13.11 Zusammenfassung

Die Behandlung der rezidierten Erkrankung bleibt weiterhin eine Herausforderung, und wei-

tere Forschung ist erforderlich, um neue Strategien und Therapien zur Verbesserung des Ergebnisses für diese Patientengruppe zu identifizieren.

Die Herausforderungen für die Pflege sind enorm, die benötigte psychologische Unterstützung ist komplex und ihre Koordination und Erbringung obliegt weitgehend der Pflegefachperson, unabhängig vom gewählten Behandlungsansatz. Das Pflegeteam wird Patienten und ihre Familien weiterhin unterstützen und ihnen helfen, sich an die bevorstehenden Veränderungen anzupassen. Die Anforderung, welche an das Team gestellt werden, können bedeuten, dass es schwierig ist sich Zeit zur Reflexion zu nehmen und sich mit der wechselnden Pflege sowie dem Fokus auf dem Patienten auseinanderzusetzen. Die Anpassungen und Schwierigkeiten, die bei der Versorgung des Rezidivpatienten auftreten, erfordern ein Team, in dem man sich weiterhin gegenseitig unterstützt.

Literaturhinweise

- Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. Genoa: Forum Service; 2012.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2005;35:107–19.
- Falkenberg JHF, et al. Delayed Transfer of Immune Cells or the Art of Donor Lymphocyte Infusion. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT handbook*. Switzerland: Springer; 2019.
- Treleaven J, Barrett AJ. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh; 2009.

Open Access Dieses Kapitel ist gemäß den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die Originalautor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitgestellt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Engraftment, Transplantatversagen und -abstoßung

14

Daphna Hutt

Zusammenfassung

Das Engraftment nach einer HSZT ist ein erforderliches Ziel für eine anhaltende langfristige und wirksame Hämatopoese. Es ist das wichtigste Kriterium für eine längere Gesamtüberlebensdauer. Das Stammzell-Engraftment kann jedoch mit einer Komplikation einhergehen, die als Engraftment-Syndrom (ES) bezeichnet wird und mit einem verheerenden Ausgang verbunden sein kann. Pflegefachpersonen, die HSZT-Empfänger betreuen, müssen die ES-Symptome kennen, um schnell und angemessen eingreifen zu können.

Transplantatversagen (GF) ist eine schwerwiegende Komplikation und mit einer düsteren Prognose verbunden. Man unterscheidet primäres und sekundäres Transplantatversagen. Die mit GF assoziierten Risikofaktoren können mit den Merkmalen des Transplantats, des Patienten, des Spenders oder des Transplantationsverfahrens zusammenhängen. Die Erkrankungen, die mit einem erhöhten Auftreten eines GF assoziiert sind, und die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten werden im Kapitel zusammen mit den Überlegungen zur Pflege ausführlich besprochen.

Schlüsselwörter

Engraftment · Engraftment-Syndrom · Transplantatversagen · Transplantatabstoßung · Pädiatrie · Krankenpflege

D. Hutt (✉)
Department of Paediatric Hematology-Oncology and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel
E-Mail: daphna.hutt@sheba.health.gov.il

14.1 Engraftment

Unter Engraftment versteht man das Einwandern (Homing) hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) in freie Knochenmark (KM)-Nischen, in denen sie optimale Bedingungen für ihr Überleben und ihre Proliferation vorfinden. Sobald sie die Mikroumgebung im KM erreicht haben, setzt die Proliferation der HSZ ein, bei der alle Untergruppen hämatopoetischer Zellen gebildet werden (Servais et al. 2013). Ein grundlegendes Ziel für ein erfolgreiches Engraftment ist, dass die transplantierten HSZ langfristig zur wirksamen Hämatopoese, der Produktion von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sowie deren Freisetzung in das periphere Blut, fähig sind (Locatelli et al. 2014). Das Engraftment ist die wichtigste Variable für eine längere Gesamtüberlebensdauer nach einer Stammzellentransplantation (Cluzeau et al. 2016).

14.2 Definition des Engraftments

In der Literatur gibt es verschiedene Definitionen für das Engraftment. Am häufigsten wird Engraftment definiert als der erste von drei aufeinanderfolgenden Tagen, an denen eine anhaltende Neutrophilenzahl im peripheren Blut von $> 500 \times 10^6/l$ erreicht wird (Wolff 2002). Ein Thrombozyten-Engraftment ist in der Regel definiert als Unabhängigkeit von Thrombozytentransfusionen für mindestens 7 Tage mit einer Thrombozytenzahl von $> 20 \times 10^9/l$ (Teltschik et al. 2016). In neueren Publikationen von Kharfan-Dabaja et al. (2021) unterstützten sowohl Transplantationsärzte für Erwachsene als auch für Kinder die bestehenden Definitionen, schlugen jedoch die Bezeichnung „Regeneration“ anstelle von „Engraftment“ vor. Die Bestätigung der Spenderquelle erfordert auch den Nachweis eines zumindest gemischten/partiellen Spender-

chimärismus, der im Allgemeinen erst später im Verlauf der Transplantation erfolgt. Die zwei Hauptfaktoren, die das Engraftment beeinflussen, sind die Transplantatquelle und das Konditionierungsregime für die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Im Allgemeinen gibt es drei häufige Quellen für HSZT-Transplantate: Knochenmark (KM), entnommen aus dem Beckenkamm; periphere Blutstammzellen (PBSZ), nach G-CSF-Mobilisierung der HSZ in das periphere Blut (PB) mit späterer Gewinnung dieser Zellen durch Leukapherese; und Nabelschnurblut (*cord blood*, CB). Champlin et al. (2000) publizierten eine große retrospektive multivariate Analyse, in der die Ergebnisse von 288 HLA-identen Geschwister-PBSZ-Transplantationen mit den Ergebnissen von 536 HLA-identen Geschwister-KM-Transplantationen verglichen wurden. Patienten, die PBSZ erhielten, zeigten eine signifikant schnellere Erholung der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen im Vergleich zu KM-Transplantationen. Neutrophile überschreiten den Schwellenwert von $500 \times 10^6/l$ bei PBSZ 2 bis 6 Tage früher als bei KM. In einer EBMT-Studie betrug das Zeitintervall für das Engraftment 12 Tage für PBSZ und 15 Tage für KM. Die Thrombozytenerholung erfolgt auch um etwa 6 Tage früher, d.h. die Thrombozytenzahl von $20 \times 10^9/l$ wurde an Tag +15 für PBSZ-Patienten und Tag +20 für Patienten, die KM erhielten, erreicht (Schmitz et al. 2002). Bei einer CB-Transplantation ist die Zeit bis zum Engraftment länger. In einer großen Studie mit 1.268 Patienten (73 % Kinder) mit akuter Leukämie (64 % akute lymphoblastische Leukämie (ALL), 36 % akute myeloische Leukämie) in Remission wurde die Kinetik des Engraftments sowie die Ergebnisse nach einer Transplantation von einer Einheit CB mit myeloablativer Konditionierung analysiert. Die mediane Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment betrug 25 Tage (Spanne 11–108) für Kinder und 23 Tage (Spanne 11–116) für erwachsene Empfänger ($P = 0,6$) (Ruggeri et al. 2014). Darüber hinaus beschrieben Slavin et al. (1998) bei einem Vergleich der Intensität der Konditionierungsregime- zum ersten Mal, dass eine allogene nicht-myeloablativ HSZT besser vertragen wurde als jede standardmäßige myeloablativ Konditionierung, mit verkürzten Zeiträumen der Neutropenie und der Abhängigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Methoden zur Bestimmung des Engraftments der Spenderzellen beruhen auf der Beurteilung der Spender- und Empfängerzellkomponenten

im KM oder PB des Empfängers, die als Chimärismus-Analyse bezeichnet wird (siehe Kap. 12).

14.3 Engraftment-Syndrom

Das Engraftment-Syndrom (ES) ist eine Komplikation, die durch Fieber, Hautausschlag, Lungenödem, Gewichtszunahme, Leber- und Nierenfunktionsstörung und/oder Enzephalopathie gekennzeichnet ist. Sie tritt zum Zeitpunkt der Neutrophilenerholung nach Stammzelltransplantation (SZT) auf (Chang et al. 2014; Grant 2020). Die meisten Daten deuten darauf hin, dass das ES aus einem proinflammatorischen Zustand resultiert, der durch die Freisetzung verschiedener Zytokine und anderer Entzündungsmediatoren verursacht wird. Die klinischen Merkmale von ES sind bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. Zu den Kriterien für die Diagnose des ES gehören in der Regel Fieber (ohne Infektnachweis) und Merkmale eines systemischen vaskulären Flüssigkeitsaustritts- das ES wurde früher als Kapillarlecksyndrom verstanden. Das ES kann einer akuten oder hyperakuten Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease, GvHD) ähneln, was die Frage aufwirft, ob das ES eine frühe Manifestation der GvHD ist (Spitzer 2015).

14.4 Management des ES

Ein ES kann selbstlimitierend sein und keine Therapie erfordern. Zu den Indikationen für die Behandlung gehören eine Temperatur von $> 39 \text{ }^\circ\text{C}$ ohne erkennbare infektiöse Ätiologie und klinisch signifikante Manifestationen von vaskulärem Flüssigkeitsaustritt, insbesondere ein Lungenödem. Das ES spricht auf Kortikosteroide an. Die Behandlung wird nur so lange verabreicht, wie die Symptome anhalten, normalerweise eine Woche (Spitzer 2015).

14.5 Überlegungen zur Pflege

Aufgrund der potenziell verheerenden Auswirkungen im Zusammenhang mit dem ES müssen Pflegefachpersonen, die SZT-Empfänger betreuen, sich der Möglichkeit eines ES und dessen Symptomen bewusst sein, um schnell und angemessen eingreifen zu können (Thoele 2014). Klinisch manifestiert sich das ES zwischen 9-13

Tage nach der Transplantation. Die pflegerische Beurteilung, um Veränderungen festzustellen, sollte folgende Punkte umfassen:

- Häufige Temperaturüberwachung
- Routinemäßige Hautuntersuchung auf Ausschläge oder Auffälligkeiten
- Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Atemgeräusche (als Anzeichen eines Lungenödems)
- Flüssigkeitsbilanz
- Gewichtsveränderungen
- Durchführung angemessener Untersuchungen zum Ausschluss von Infektionen, wie Blutkulturen, großes Blutbild (complete blood count, CBC) und Röntgen-Thorax (Grant et al. 2020).

Die pflegerische Betreuung beinhaltet die Linderung der Symptome u.a. durch die Verabreichung von fiebersenkenden Mitteln, Sauerstoff bei Hypoxie, Diuretika bei Gewichtszunahme/Flüssigkeitszunahme, Ödemen, Aszites und Ergüssen sowie bei Bedarf eine renale Dosis Dopamin. Pflegefachpersonen sollten Patienten und Bezugspersonen über die Symptome des ES sowie dessen Behandlung und das Management aufklären.

14.6 Transplantatversagen

Obwohl die Inzidenz relativ gering ist, ist Transplantatversagen (*graft failure*, GF), wenn es auftritt, eine schwerwiegende Komplikation, die mit einer schlechten Prognose verbunden ist, insbesondere bei Empfängern alternativer Spender-HSZT (Ayas et al. 2015). Es ist ein wesentlicher Faktor in der Morbidität und Mortalität nach allogener SZT. Neuere Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit GF eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit nachhaltigem Engraftment der Spenderzellen (Olsson et al. 2013; Locatelli et al. 2014; Wobma et al. 2020).

Das GF ist definiert als das Ausbleiben eines Engraftments der hämatopoetischen Zellen nach autologer oder allogener SZT (Lowsky und Messner 2016). Man unterscheidet zwischen primärem und sekundärem Transplantatversagen.

Primäres Transplantatversagen ist definiert durch fehlende Anzeichen eines Engraftments oder hämatologischer Erholung der Spenderzel-

len, keine ANC > 500/ml bis Tag +30 bei PBSZ- und KM-Transplantaten mit assoziierter Panzytopenie oder bis Tag +42 bei CB-Transplantaten (2) ohne das Vorliegen eines Krankheitsrezidivs.

Sekundäres Transplantatversagen ist definiert als eine Verschlechterung der hämatopoetischen Funktion (kann Hämoglobin und/oder Thrombozyten und/oder Neutrophile betreffen), die die unterstützende Gabe von Blutprodukten oder Wachstumsfaktor erfordert, nachdem die Standarddefinition der hämatopoetischen Erholung (Neutrophile und Thrombozyten) bereits erfüllt worden war (2).

Ein primäres Transplantatversagen ist in der Regel mit einem signifikant höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden als ein sekundäres Transplantatversagen (Olsson et al. 2013; Kato et al. 2013).

14.7 Transplantatabstoßung

Der Begriff Transplantatabstoßung bezieht sich auf die immunvermittelte Abstoßung der Spenderzellen aufgrund genetischer Unterschiede zwischen Empfänger und Spender durch verbliebene Wirtszellen. Daher ist diese Thematik nur für allogene Transplantationen relevant (Lowsky und Messner 2016). Die immunologische Abstoßung des hämatopoetischen Stammzelltransplantats ist eine Hauptursache für ein Transplantatversagen (Olsson et al. 2013), und zwar sowohl primäres als auch sekundäres GF (Wobma et al. 2020). Die Abstoßung des Knochenmarktransplantats wird in der Regel definiert als das Fehlen von Spenderzellen bei einem Patienten mit Panzytopenie und verminderter Zellzahl des Knochenmarks (Martin 2016). Chimärismusstudien, die mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (*fluorescence in situ hybridisation*, FISH)-Methoden (bei geschlechtsunterschiedlichen Transplantationen) oder Mikrosatelliten durchgeführt wurden, ermöglichen eine frühe Diagnose eines GF und könnten entscheidend dazu beitragen, die Chancen für die Rettung von Patienten mit Transplantatversagen zu optimieren. (Locatelli et al. 2014). Sie sollten routinemäßig durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit unzureichender Knochenmarkfunktion, die für eine Spender-Lymphozyteninfusion (*donor lymphocyte infusion*, DLI) oder eine zweite Transplantation in Betracht kommen könnten (Martin 2016).

14.8 Inzidenz von Transplantatversagen

Die Inzidenz von GF variiert zwischen verschiedenen Transplantationsmodalitäten, Studien und Berichten. Bei autologen Transplantationen liegt die GF-Inzidenz nach realistischen Schätzungen zwischen 1 und 3 %. Die Inzidenz von GF ist bei allogenen Transplantatempfängern höher, insbesondere wenn der Patient ein Transplantat mit HLA-mismatch (Nichtübereinstimmung), ein T-Zell-depletiertes Transplantat oder eine Einheit CB erhält (Lowsky und Messner 2016). Mehrere Studien berichten über die Inzidenz von GF in verschiedenen Transplantations-Settings im Bereich von 3,8 % bis 6,8 %. Olsson et al. (2013) berichteten über eine große retrospektive Untersuchung von 967 Transplantationen, die zwischen 1995 und 2010 durchgeführt wurden. Die Gesamt-GF-Rate betrug 5,6 %, bei SZT-Empfängern mit nicht bösartigen Erkrankungen lag die GF-Inzidenz höher. Die Analyse von 23.272 Patienten aus der CIBMTR-Datenbank ergab eine vergleichbare Inzidenz für primäres GF (5,5 %) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach myeloablativer Konditionierung (Olsson et al. 2015). Eine retrospektive Studie an einer großen Kohorte von 4.684 Empfängern einer HSZT von nicht verwandten Spendern im Zeitraum 2006 bis 2012 ergab eine niedrige Rate von Transplantatversagen (3,8 %) (Cluzeau et al. 2016). In einer monozentrischen pädiatrischen Studie mit 290 Patienten betrug die Inzidenz von neutropenischem (Versagen des Neutrophilen-Engraftments bis Tag +28) und nicht-neutropenischem (mit Neutrophilenerholung) GF 6,6 % bzw. 3,8 % (Wobma et al. 2020).

- HLA-Differenz
- intensitätsreduzierte Konditionierung
- Diagnose
- Transplantatquelle
- Zelldosis
- Graft-Manipulation
- ABO-Inkompatibilität im Spender-/Empfängerpaar
- Sonstige

Abb. 14.1 Zu den Risikofaktoren für Transplantatversagen gehören

14.9 Risikofaktoren im Zusammenhang mit Transplantatversagen

Im Laufe der Jahre wurden mehrere Risikofaktoren identifiziert, die mit einem GF in Verbindung gebracht werden (Abb. 14.1). Sie können mit den Merkmalen des Transplantats, des Patienten, des Spenders oder des Transplantationsverfahrens zusammenhängen (Olsson et al. 2015). In den meisten Fällen ist die Ätiologie des GF multifaktoriell (Valcarcel und Sureda 2018). Zu den Faktoren für ein vermehrtes Auftreten eines Transplantatversagens gehören:

1. HLA-Differenz: Frühere Studien berichteten, dass ein Anstieg des Grades des HLA-mismatch mit einem höheren Risiko für GF bei Transplantaten von Geschwister- und nicht verwandten Spendern assoziiert war (Anasetti et al. 1989). Insbesondere HLA-mismatches der Klasse I sind wichtige Einflussfaktoren für ein Transplantatversagen (Petersdorf et al. 2001). Die Spenderauswahlkriterien bezüglich der HLA-Übereinstimmung haben sich im Laufe der Jahre verändert und es ist schwierig, die Ergebnisse früherer Studien mit aktuellen Studien zu vergleichen. In neueren Studien ist die HLA-Differenz nicht durchgängig ein Faktor. Passweg et al. (2011) berichteten in einer Studie mit 709 Teilnehmern mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die Transplantate von nicht verwandten Spendern nach intensitätsreduzierter Konditionierung (*reduced-intensity conditioning*, RIC) erhielten, dass das GF-Risiko bei Spendern mit HLA-Übereinstimmung und HLA-Nichtübereinstimmung vergleichbar war. Immunologische T-Zell-vermittelte Reaktionen auf HLA tragen jedoch zu primärem GF bei. Dies zeigt das höhere Risiko für primäres GF bei Transplantaten mit HLA-mismatch im Vergleich zu sowohl gut passenden als auch zu teilweise übereinstimmenden Transplantaten von nicht verwandten Spendern (Olsson et al. 2015) einschließlich CB- oder CD34-selektierten Transplantaten. (Wobma et al. 2020(4)). Das Vorhandensein von spenderspezifischen Antigenen (*donor specific antigen*, DSA) beim Empfänger ist bei allen HSZT mit einem HLA-mismatch mit einem 10fach erhöhten GF-Risiko assoziiert (Bramanti et al. 2019).

2. Intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC): Bei Regimes mit RIC ist die Radiochemotherapie niedriger dosiert; das Immunsystem des Wirts bleibt möglicherweise erhalten, was zu einer erhöhten GF-Rate führt (Mattsson et al. 2008; Olsson et al. 2013; Locatelli et al. 2014; Wobma et al. 2020). Diese Regimes können zu einer Zwischenphase führen, die als gemischter Chimärismus bezeichnet wird, bei der hämatopoetische Zellen sowohl von Spender- als auch von Empfängerzellen abstammen. Dies ist kein GF im engeren Sinn (Lowsky und Messner 2016).
3. Diagnose: Die primäre Erkrankung kann die Wahrscheinlichkeit eines GF indirekt beeinflussen, bedingt durch Unterschiede in der Intensität der chemotherapeutischen Protokolle vor der Transplantation (Olsson et al. 2015). Es wird berichtet, dass das Risiko für GF bei nicht bösartigen Erkrankungen bis zu dreimal höher ist (Valcarcel und Sureda 2018; Albert et al. 2021).

Bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) ist die GF-Inzidenz höher, bedingt durch die Sensibilisierung gegenüber Komponenten der Erythrozyten, die durch eine Vielzahl an Transfusionen verursacht wird. Daher sollten bei SAA vor der Transplantation möglichst wenige Transfusionen verabreicht werden.

Hämoglobinopathien (Thalassämie, Sichelzellerkrankheit): Die Inzidenz eines GF oder einer Abstoßung bleibt vermutlich aufgrund eines intakten Immunsystems hoch. Die GF-Inzidenz ist besonders hoch bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung und Organschäden aufgrund übermäßiger Transfusionen und unzureichender Chelattherapie (Gaziev et al. 2008).

Myeloische Erkrankungen (Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Myelofibrose (MF)): Diese Patienten erhalten in der Regel keine vorherige intensive Chemotherapie, vorhandene residuale Wirtszellen könnten einem Spenderzell-Engraftment entgegenwirken (Lowsky und Messner 2016). Darüber hinaus liegt bei Patienten ohne Vollremission (*complete remission*, CR) vor der Transplantation eine höhere GF-Inzidenz vor als bei Patienten mit CR ($P < 0,0001$) (Cluzeau et al. 2016).

4. Transplantatquelle: Die Art des Transplantats ist der stärkste Risikofaktor im multivariaten Modell für primäres GF, bei KM ist das Risiko dreimal höher als bei PB-Transplantaten (Olsson et al. 2015). Passweg et al. (2011) be-

schrieben, dass das einzige Merkmal, das in dieser Studie mit GF assoziiert war, die Verwendung von KM im Vergleich zu PB war ($p = 0,002$). CB-Transplantate von nicht verwandten Spendern sind mit der höchsten Rate an Engraftment-Versagen assoziiert (Kekre und Antin 2014).

5. Zelldosis: Die höhere Anzahl von CD3-Zellen im PB fördert wahrscheinlich das Engraftment und trägt zur geringeren Inzidenz von primärem GF bei. KM-Transplantate mit niedriger Zelldosis (TNC-Dosen $\leq 2,4 \times 10^8/\text{kg}$) führen zu einem Anstieg des primären GF um 40 %. PB-Produkte an sich sind mit Zelldosen über dem Schwellenwert assoziiert, der das primäre GF beeinflussen würde, oder andere Zellsubtypen wie T-Zellen können für das Engraftment gleich wichtig oder wichtiger sein. Andere Faktoren scheinen für das primäre GF bedeutsamer zu sein, doch die CD34-Zelldosis ist wahrscheinlich für das spätere sekundäre Transplantatversagen wichtig (Olsson et al. 2015).
6. Graft-Manipulation: Eine T-Zell-Depletion (*T-cell depletion*, TCD) des Transplantats kann ein potenziell erhöhtes Risiko für GF verursachen (Lowsky und Messner 2016). In den Transplantationszentren werden verschiedene TCD-Ansätze eingesetzt und die GF-Raten variieren (Kekre und Antin 2014), wengleich Reisner et al. (2011) in einem Review der Entwicklungen der letzten 15 Jahre betonen, dass haploidente Transplantationen zeigen, wie Hindernisse für eine erfolgreiche Transplantation überwunden werden können. Eine Transplantation bei vollständigem Haplotyp-mismatch, die ähnliche Ergebnisse wie eine Transplantation von einem passenden nicht verwandten Spender (*matched unrelated donor*, MUD) liefert, wird damit zu einer klinischen Realität. Erfreulicherweise hat sich in den letzten Jahren die Versagensrate für haploidente Transplantationen auf Werte verringert, die denen bei passenden nicht verwandten Spendern (MUD), passenden verwandten Spendern (*matched related donors*, MRD) und nicht verwandten Spendern mit mismatch (*mismatched unrelated donors*, MMURD) vergleichbar sind (Reisner et al. 2011; Kekre und Antin 2014).
7. Fehlende AB0-Übereinstimmung bei Spender/Empfänger: Die AB0-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger tritt bei etwa 25 % der Transplantationen mit HLA-

Übereinstimmung auf. Sie hat normalerweise keinen Einfluss auf das Neutrophilen-Engraftment, aber bestimmte Spender-/Empfänger-Differenzen wurden mit einer reinen Erythrozytenaplasie nach erfolgter Transplantation in Verbindung gebracht (Lowsky und Messner 2016). Olsson et al. (2013) beobachteten, dass die Verwendung von ABO-inkompatiblen Transplantaten keinen Risikofaktor für GF mehr darstellt. Sie gehen davon aus, dass die Entfernung der Erythrozyten aus dem Transplantat die Anzahl der SZ um etwa 30 % der ursprünglichen Dosis verringert. Dies könnte der Grund für die GF sein, nicht die ABO-Inkompatibilität selbst. Doch Olsson et al. (2015) kamen in der größten Analyse der primären GF ($n = 23.272$), Olsson et al. (2015) zu dem Schluss, dass die ABO-Major-Inkompatibilität tatsächlich immer noch ein Risikofaktor für das primäre GF bleibt.

8. Weitere Risikofaktoren, die ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen verursachen, sind Infektionen, insbesondere Virusinfektionen, z. B. mit Zytomegalieviren (*cytomegalovirus*, CMV), humanen Herpesviren 6 (HHV-6) und Parvoviren, sowie die Anwendung von Medikamenten, die eine Myelosuppression induzieren können, wie z. B. Ganciclovir (Locatelli et al. 2014).

Die Identifizierung und Beurteilung der Risikofaktoren für GF vor der Transplantation ermöglicht es Klinikern, fundiertere Entscheidungen für ihre Patienten zu treffen in Bezug auf KM gegenüber PB, Spenderauswahl, immunsuppressive Therapieregimes und wann eine Notfalltransplantation geplant werden sollte (Olsson et al. 2015). Achten Sie darauf, dass diese bei der Information und Einwilligung des Patienten vor einer SZT berücksichtigt wird.

14.10 Behandlungsmöglichkeiten bei GF

Unabhängig von der Ätiologie des Transplantatversagens oder der Transplantatabstoßung sollten beide so früh wie möglich identifiziert und als schwerwiegendes und lebensbedrohliches Problem erkannt werden, das eine sofortige Intervention erfordert (Wolff 2002; Wobma et al. 2020). Eine routinemäßige Überwachung des Spenderzell-Engraftments wird empfohlen, da die Beurteilung des Chimärismus-Status entscheidend

dazu beitragen kann, die Chancen für die Rettung von Patienten vor einem Transplantatversagen zu optimieren. (Locatelli et al. 2014). Kein einzelnes Medikament oder keine Strategie hat sich bei der Umkehrung des Transplantatversagens als definitiv überlegen erwiesen; aktuelle Ansätze zur Begrenzung der nachteiligen Auswirkungen dieser Komplikation basieren hauptsächlich auf ihrer Prävention (Locatelli et al. 2014). Es gibt keinen Standardansatz für das Management von Transplantatversagen (Hege et al. 2016) und die Notfallstrategien sind begrenzt (Servais et al. 2013). Häufige Ansätze sind unten aufgeführt.

14.10.1 Änderungen der Immunsuppression

Die Früherkennung eines Abfalls des Spenderchimärismus ermöglicht eine sofortige Modifikation der immunsuppressiven Behandlung (Dubovsky et al. 1999). Mit Ausnahme von Patienten, die ein Transplantat wegen aplastischer Anämie erhielten, wird üblicherweise empfohlen, die immunsuppressive Behandlung zu verstärken (Valcarcel und Sureda 2018). Das Ausschleichen der Immunsuppressiva ist in der Regel die erste Maßnahme, die für sich allein bei einer begrenzten Anzahl von Patienten die Leukämie kontrollieren kann (Yoshimi et al. 2005). Bei persistierendem gemischtem Chimärismus nach allogener Transplantation ist weiterhin unklar, ob das Ausschleichen von Immunsuppressiva das GF beschleunigt oder verhindert. Die Grenzen dieser Methode liegen in einem erhöhten Risiko einer Graft-versus-Host-Erkrankung.

14.10.2 Spender-Lymphozyteninfusion

Die Spender-Lymphozyteninfusion (DLI) hat eine potente immunologische Wirkung und wird zunehmend zur Behandlung von Rezidiven, insbesondere molekularen Rezidiven, eingesetzt. Sie kann aber auch zur Überwindung der Abstoßung bei abnehmendem Spenderzell-Chimärismus eingesetzt werden (Mattsson et al. 2008). Persistierender gemischter Chimärismus oder abnehmender Spenderzell-Chimärismus ist mit einem erhöhten Risiko für GF bei erwachsenen und pädiatrischen Transplantatempfängern assoziiert. Eine große ($n = 163$) prospektive, multi-

zentrische Studie an Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) nach allogener SZT zeigte, dass Kinder, die einen erhöhten gemischten Chimärismus entwickelten, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs aufwiesen und durch präemptive DLI gerettet werden können (Bader et al. 2004). Die Verabreichung von präventiven DLI nach Tag +100 bei Patienten, denen die immunsuppressiven Medikamente ausgeschlichen wurden, ermöglichte 50 % der Patienten in dieser Studie die Umstellung auf einen reinen Spendertyp. Die Mehrzahl der Patienten benötigte mehrere Gaben von DLI. DLI kann also einen gemischten Spender-Wirt-Chimärismus in einen reinen Spenderchimärismus umwandeln, als Ersatzmaßnahme zur Verhinderung eines Rezidivs bei Patienten mit hämatologischen Malignomen (Hale and Petrovic 2014). Frugnoli et al. (2010) berichteten, dass die Eskalation von DLI-Dosen eine Behandlungsmöglichkeit bei neu auftretender Abstoßung bei Patienten mit gemischtem Chimärismus nach SZT für β -Thalassämie ist. Die Lymphozyten für die DLI können entweder gefrorene Proben sein, die dem Spender zum Zeitpunkt der ursprünglichen Gewinnung entnommen wurden, oder peripher per Leukapherese oder mittels Blutabnahme vor der DLI (Haines et al. 2015). Die Nebenwirkungen von DLI umfassen ein erhöhtes Risiko für GvHD (Lowsky und Messner 2016) und sie können in seltenen Fällen zu einer Aplasie des Knochenmarks führen (Mattsson et al. 2008).

14.10.3 Boost von CD34+

Eine schlechte Transplantatfunktion wird definiert als Zytopenie von mindestens zwei Zelllinien über Tag +28 hinaus bei Patienten mit vollständigem oder fast vollständigem Chimärismus (Lowsky und Messner 2016). Sie manifestiert sich durch die Entwicklung einer Neutrophilenzahl von $< 1 \times 10^9/l$ (Grad 4) und/oder einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ (Grad 3, $25\text{--}50 \times 10^9/l$; Grad 4, $< 25 \times 10^9/l$) (Frugnoli et al. 2010). Zytopenien können auf eine Virusinfektion, Arzneimittelnebenwirkung oder GvHD zurückzuführen sein (Lowsky und Messner 2016). Bei Patienten mit anhaltend schlechter Transplantatfunktion ohne Transplantatabstoßung kann ein Spenderstammzellboost ohne zusätzliche präoperative Chemotherapie die Gesamtfunktion des Transplantats verbessern. Die-

ser Boost kann eine GvHD induzieren, was sich durch eine T-Zell-Depletion der Stammzellen verhindern lässt, welches das Überleben bei einigen Patienten verbessern kann (Mattsson et al. 2008). CD34+-selektierte Stammzellboosts ohne vorherige Konditionierung können eine valide Option zur Verbesserung einer schlechten Transplantatfunktion und vollständigen Umkehrung des Transplantatversagens sein, insbesondere bei Patienten mit vollständigem Spenderchimärismus oder vorherrschender Spenderhämatopoese (Locatelli et al. 2014; Servais et al. 2013).

14.10.4 Autologe Reserve

Die Infusion von autologen hämatopoetischen Stammzellen (HSZ), die vor der Transplantation gewonnen und gelagert wurden, kann die Hämatopoese bei GF wiederherstellen. Die Gewinnung einer autologen Reserve vor der allogenen Transplantation erfolgt gemäß den Richtlinien des Zentrums. Bei Patienten mit hämatologischen Malignomen oder mit Syndromen des Knochenmarkversagens ist die Gewinnung von autologen Reserven umstritten (Lowsky und Messner 2016).

14.10.5 Wachstumsfaktoren

Die Verabreichung von Wachstumsfaktoren nach einer autologen Transplantation verkürzt signifikant die Zeit für die Neutrophilenerholung. Im Falle einer schlechten Transplantatfunktion oder eines GF ist dies ein vernünftiger Ansatz, bis über eine endgültige Intervention entschieden wird. Nach allogenen Transplantationen ist die Rolle von Wachstumsfaktoren für Patienten mit schlechter Transplantatfunktion oder GF unklar. Es ist ein sinnvoller Ansatz für die Behandlung von niedrigen Blutwerten und kann je nach Ursache wirksam sein oder auch nicht (Lowsky und Messner 2016). Mit Sicherheit sollten hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei der Behandlung von Dysfunktion des Transplantats in Betracht gezogen werden, insbesondere bei partiellem Spenderchimärismus (Wolff 2002).

14.10.6 Retransplantation

Eine zweite allogene Transplantation ist die einzig mögliche langfristig kurative Option für Patienten mit GF und Abstoßung (Remberger et al.

Tabelle 14.1 Transplantatversagen und Transplantatabstoßung

	Primäres GF	Sekundäres GF	Transplantatabstoßung
Definition	Kein Engraftment und keine hämatologische Erholung der Spenderzellen nachweisbar	Abnahme der hämatopoetischen Funktion nach Erfüllung der Standarddefinition der hämatopoetischen Erholung	Immunvermittelte Abstoßung der Spenderzellen durch residuale Wirtszellen
Art der Transplantation	Allo und Auto	Allo und Auto	Allo
Engraftment	Nein	Ja. Mit anschließender Abnahme der hämatopoetischen Funktion	Ja. Mit anschließender Abstoßung der Spenderzellen
Ursache	Breites Spektrum an Möglichkeiten	Breites Spektrum an Möglichkeiten	Immunvermittelter Prozess
Behandlungsoptionen	Kein Standardansatz	Kein Standardansatz	Retransplantation

2011; Servais et al. 2013; Locatelli et al. 2014; Cesaro et al. 2015). Es liegen keine schlüssigen Daten vor, die die Auswahl des gleichen Spenders wie bei der ersten Allotransplantation oder die Wahl eines alternativen Spenders stützen würden (Mattsson et al. 2008; Locatelli et al. 2014; Mallhi et al. 2017). Verschiedene Studien empfehlen eine Vielzahl von Optionen, abhängig von der Verfügbarkeit eines Spenders, dem klinischen Zustand des Patienten und der Grunderkrankung. Gaziev et al. (2008) empfehlen, bei Patienten mit einem Thalassämie rezidiv nach der ersten Transplantation, den ursprünglichen Spender ebenfalls für die zweite Transplantation zu verwenden. In einem Bericht über eine zweite Transplantation bei SAA-Patienten wurde derselbe Spender bei Geschwisterspendern häufiger herangezogen als bei nicht verwandten Spendern. Dies könnte auf die Verfügbarkeit des Spenders für die Transplantation zurückzuführen sein (Cesaro et al. 2015). Bei Patienten mit einer immunvermittelten Transplantatabstoßung wird jedoch nach Möglichkeit die Verwendung eines alternativen Spenders empfohlen (Locatelli et al. 2014). HLA-haploidente verwandte Spender sind attraktive alternative Spender (Albert et al. 2021) für die Salvage-Therapie (Teltschik et al. 2016). PB könnte die beste Stammzellquelle für eine Salvage-Transplantation sein (Servais et al. 2013), um das Engraftment zu verbessern und somit eine schnellere hämatopoetische Erholung zu erreichen (Cesaro et al. 2015).

Es gibt keine einheitlichen Kriterien für den besten Konditionierungsansatz für eine zweite SZT bei Patienten, die GF entwickelten, er sollte sich jedoch von dem bei der ersten Transplantation unterscheiden (Mattsson et al. 2008; Cesaro et al. 2015; Mahadeo et al. 2019). Viele Transplantationsteams bevorzugen die Verwendung eines immunsuppressiven, nicht myeloablativen inten-

sitätsreduzierten Konditionierungsregimes (RIC), um inakzeptable kumulative Toxizitäten durch zwei kurz aufeinanderfolgende hochdosierte Konditionierungen zu vermeiden (Remberger et al. 2011; Servais et al. 2013; Ferr et al. 2015; Cesaro et al. 2015; Cluzeau et al. 2016; Klein et al. 2021). Das optimale Reconditionierungsregime nach Transplantatversagen muss noch definiert werden, standardisierte Protokolle fehlen (Teltschik et al. 2016; Sun et al. 2021). Es sollte eine ausreichende immunsuppressive Wirkung zur Förderung des Engraftments sowie eine geringere Intensität zur Reduktion der Toxizität aufweisen, denn die Patienten haben die primäre Transplantation erst kürzlich erhalten (Sun et al. 2021).

Generell gilt eine zweite HSZT von einem nicht verwandten Spender aufgrund einer hohen Inzidenz von GF, nichtinfektiöser Organtoxizität und infektiösen Komplikationen als riskantes Verfahren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines Langzeitüberlebens. Dieses negative Ergebnis wird auch durch die Art der Grunderkrankung beeinflusst. Eine zweite Transplantation sowohl mit verwandten als auch nicht verwandten Spendern ist etwa bei SAA-Patienten in mehr als 60 % der Fälle mit einer guten Chance auf ein Langzeitüberleben verbunden (Cesaro et al. 2015). Eine zweite Transplantation sollte insbesondere bei Patienten mit nicht malignen Erkrankungen in Betracht gezogen werden (Remberger et al. 2011).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass GF eine seltene Komplikation nach einer allogenen Transplantation ist, die jedoch mit einem schlechten Ergebnis assoziiert ist. Eine frühzeitige Identifizierung der gefährdeten Patienten und eine aggressive Intervention könnten einige Patienten retten bzw. die Entwicklung von GF verhindern und die Morbidität und Mortalität senken. Tabelle 14.1 fasst die Unterschiede zwi-

schen Transplantatversagen und Transplantatabstoßung zusammen.

14.11 Überlegungen zum pädiatrischen Setting

Das Ziel der allogenen Transplantation bei nicht bösartigen Erkrankungen ist es, ein anhaltendes Engraftment zu erreichen, um die hämatopoetische Funktion zu verbessern und die Immunkompetenz und/oder den jeweiligen Enzymmangel zu korrigieren (Bader et al. 2005). Kinder, die nach einer allogenen Transplantation vielleicht eine Lebenserwartung von mehr als 60 bis 70 Jahren haben, können von dem Ansatz eines Regimes mit intensitätsreduzierter Konditionierung (RIC) oder toxizitätsreduzierter Konditionierung vor der Transplantation gegenüber einer myeloablativen Konditionierung profitieren. Dies gilt insbesondere für Patienten mit nicht bösartigen Erkrankungen und Patienten mit bösartigen Erkrankungen, die einen ausgeprägten Graft-versus-Tumor-Effekt haben können (Satwani et al. 2013). In den letzten Jahren hat sich die Anwendung von RIC von Erwachsenen mit hohen Komorbiditätsindizes auf Kandidaten ohne Komorbiditäten (Satwani et al. 2013) sowie auf die pädiatrische Population ausgeweitet. Bei pädiatrischen nicht bösartigen Erkrankungen ist die RIC eine attraktive Alternative mit dem Potenzial für verringerte behandlungsbedingte Toxizitäten, einer geringeren Inzidenz von Langzeitkomplikationen sowie dem Fertilitätserhalt. Die Transplantatabstoßungsraten sind niedrig, insbesondere wenn ein stabiler gemischter Chimärismus kurativ wirkt und in der Zelllinie gewährleistet, dass die Funktion korrigiert wird (Madden et al. 2016). Die Transplantatabstoßung bleibt bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen, die sich einer RIC-Transplantation unterziehen, ein Hindernis für den Erfolg der Transplantation, da sie immunkompetent sind (Kato et al. 2016). Die Inzidenz von GF bei Kindern variiert in den verschiedenen Studien. In einem großen Bericht von Pai et al. (2014) über 240 klassische SCID-Patienten, die zwischen 2000 und 2009 einer allogenen Transplantation unterzogen wurden, erhielten 18 % der Patienten einen Stammzellboost, eine zusätzliche Transplantation vom gleichen Spender ohne Konditionierung (23 Kinder), oder eine zweite Transplantation von einem anderen Spender (mit oder ohne Konditionierung)

oder von demselben Spender mit Konditionierung (34 Kinder) und 11 Kinder erhielten sowohl einen Stammzellboost als auch eine zweite Transplantation nach 5 Jahren. Eine retrospektive Studie von Mitchell et al. (2013) an 135 Kindern mit primärem Immundefekt berichtete, dass 18 Patienten (13 %) eine zweite SZT aufgrund von Transplantatversagen oder -abstoßung benötigten. Satwani et al. (2013) berichteten über eine große Studie zur allo-SZT mit toxizitätsreduzierter Konditionierung, die sowohl verwandte als auch nicht verwandte allogene Stammzellquellen für pädiatrische Empfänger mit bösartigen und nicht bösartigen Erkrankungen verwendete. Primäres GF trat bei 16 Patienten (16 %) auf, die alle Empfänger von nicht verwandten CBT waren, keine bei MUD/MSD-Transplantatempfängern. Eine fehlende Vorbehandlung mit einer Chemotherapie war der einzige signifikante Risikofaktor für primäres GF. In einer monozentrischen Studie von Balashov et al. (2015) betrug die Inzidenz von primärem und sekundärem GF bei Patienten mit primärem Immundefekt, die sich einer MUD und haploidenten Transplantation unterzogen, 27 % (10 von 37 Patienten). Dabei trat das GF bei Patienten auf, bei denen anfänglich ein hohes Risiko für Transplantatversagen bestand, etwa Patienten mit chronischer granulomatöser Erkrankung (chronic granulomatous disease, CGD) und kongenitaler Neutropenie.

Wie bei den erwachsenen Patienten ist die Evidenz für das optimale Management eines GF bei Kindern jedoch begrenzt; daher ist die Analyse von pädiatrischen GF wichtig, um eine Standardbehandlungsstrategie gegen dieses seltene Ereignis zu etablieren (Kato et al. 2013). In den letzten Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, in denen die Verwendung von HLA-haploidenten Transplantaten als Salvage-Transplantat mit verschiedenen Reconditionierungsregimes bei nicht bösartigen Erkrankungen unter Verwendung von Cyclophosphamid nach erfolgter Transplantation empfohlen wurde, was zu einem ausgezeichneten Engraftment und Gesamtüberlebensdauer führte (Albert et al. 2021). Zusätzlich zu Reconditionierungsprotokollen, die auf totaler Lymphknotenbestrahlung (*total nodal irradiation*, TNI) sowohl bei bösartigen als auch bei nicht bösartigen Erkrankungen basieren (Wegener et al. 2019). Der Fallbericht (Abb. 14.2) zeigt den Prozess der Transplantatabstoßung, ihre Folgen und Behandlungsmöglichkeiten.

Abb. 14.2 Fallbericht**Fallbericht – Späte Transplantatabstoßung**

Ein 8 Monate alter Junge wurde nach einer BCG-Impfung zunächst zur Beurteilung wegen einer BCG-Infektion überwiesen. Bei ihm wurde eine X-chromosomal gebundene chronische Granulomatose (CGD) mit GP91-Defekt diagnostiziert. Es wurde eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Itraconazol eingeleitet und er hatte keine weiteren Infektionen. Er wurde am 09.03.2017 einer Knochenmarktransplantation (KMT) unterzogen, die Spenderin war seine HLA-kompatible gesunde Schwester. Das Konditionierungsregime war entsprechend den EBMT/ESID-Leitlinien für die hämatopoetische Zelltransplantation bei primären Immundefekten das intensitätsreduzierte ESID D-Protokoll mit Treosulfan, Fludarabin und ATG. Die GvHD-Prophylaxe basierte auf Mycophenolat (MMF) und Ciclosporin (CSA). An Tag -2 stellte sich bei ihm eine CMV-Reaktivierung ein, die erfolgreich mit Foscarnet behandelt wurde. Er litt während der Neutropenie an periorbitaler Zellulitis und wurde mit Piperacillin/Tazobactam behandelt. Der restliche Transplantationsverlauf war ereignislos. An Tag +12 zeigte die XX FISH-Analyse ein Engraftment mit 96 % Spenderzellen. MMF wurde an Tag +97 nach erfolgter Transplantation ohne Anzeichen einer GvHD abgesetzt. An Tag +147 entwickelte er einen Hautausschlag mit Verdacht auf eine GvHD, der ohne Behandlung abklang. CSA wurde 8 Monate nach erfolgter Transplantation abgesetzt. Während der Nachbeobachtungsmonate nach erfolgter Transplantation sank der Anteil der Spenderzellen allmählich ab und erreichte ein Jahr nach der Transplantation 10 %. Bemerkenswert ist, dass sich der Patient in einem guten klinischen Zustand ohne Infektionen befand. Ein weiterer Test, der CGD-DHR (*Diagnoseverfahren für Chronische Granulomatose* (CGD)), war auffällig. Im Test auf geteilten („split“) Chimärismus zeigte sich, dass nur 3,5 % der Granulozyten Spenderursprung hatten. Es wurde eine späte Transplantatabstoßung diagnostiziert. Am 22/10/2018 wurde er aufgrund von Fieber und einer mittels CT diagnostizierten Lungeninfektion stationär aufgenommen und empirisch mit Voriconazol behandelt, wonach das Fieber abklang. Die Notwendigkeit einer zweiten Transplantation wurde mit der Familie besprochen. Da es keinen weiteren passenden Familienspender gab, wurde entschieden, dieselbe Spenderin wie bei der ersten Transplantation zu verwenden. Am 08/09/2019 wurde eine zweite KM-Transplantation durchgeführt; zweieinhalb Jahre nach der ersten Transplantation. Das Konditionierungsregime basierte auf dem myeloablativen ESID A-Protokoll mit Busulfan und Fludarabin. Die GvHD-Prophylaxe beruhte auf CSA, MTX und MMF. An Tag +12 nach erfolgter Transplantation zeigte die XX FISH-Analyse ein Engraftment mit 85 % Spenderzellen mit einem allmählichen Anstieg auf 99 %. Der Verlauf seiner zweiten Transplantation war ereignislos und er wurde an Tag +21 entlassen. Derzeit befindet er sich in einem sehr guten Allgemeinzustand mit guter Immunrekonstitution und hat sein Reimmunisierungsprogramm begonnen. Der Chimärismus ist mit 99,8 % Spenderzellen in der FISH-Analyse stabil.

Dieser einzigartige Fall stellt die Entwicklung einer späten Transplantatabstoßung dar, die mit einer zweiten Transplantation erfolgreich behandelt wurde. Bei nicht bösartigen Erkrankungen wie CGD reicht ein stabiler gemischter Chimärismus (> 20 % myeloisch) als Schutz gegen das Infektionsrisiko aus (Lankester et al. 2021(1)). Die erste Transplantation konnte die ursächliche Dysfunktion der Neutrophilen nicht korrigieren. Da der Patient keine Immunsuppressionstherapie erhielt, war die einzige kurative Option eine zweite Transplantation. Eine zweite Transplantation, nach einer intensitätsreduzierten Konditionierung mit einem myeloablativem Protokoll, ist machbar und sicher. Es können sehr gute Ergebnisse erzielt werden, insbesondere wenn die Transplantation spät durchgeführt wird, nachdem sich der Patient von der ersten erholt hat.

Der Einsatz derselben minderjährigen Geschwister-Spenderin gibt der Familie Anlass zur Sorge, aber wenn es keinen anderen geeigneten Spender gibt, sollte der Nutzen den Eltern und dem Spender erklärt werden.

Die 6 Jahre und 9 Monate alte Spenderin gab ihre Zustimmung zur Spende gemäß lokalem Protokoll und wurde von einem Spendervertreter begleitet

<p>Routinemäßige Überwachung des Engraftments durch tägliches großes Blutbild</p> <p>Serielle Chimärismustests</p> <p>Emotionale Unterstützung für Patienten mit Transplantatversagen</p>

Abb. 14.3 Worauf zu achten ist

14.12 Überlegungen zur Pflege

Wenn das Transplantat bei einem Patienten nicht anwächst, ist er in einer lebensbedrohlichen Situation. Patienten, die Enttäuschung und Angst aufgrund des Versagens der Transplantation erleben, können Gefühle wie Wut, einen Vertrauensbruch, Trauer, Depression und Hoffnungslosigkeit zum Ausdruck bringen. Ebenso kann das an der Versorgung des Patienten beteiligte medizinische Personal ein Gefühl von Versagen und Trauer spüren (Wilson und Sylvanus 2005). Die allgemeine pflegerische Betreuung von Patienten mit GF unterscheidet sich nicht von der Behandlung während der neutropenen Phase der Transplantation, wie in Kap. 7 beschrieben. Das Engraftment sollte jedoch routinemäßig durch ein tägliches Blutbild während der Anwachsphase überwacht werden, denn dies ermöglicht eine Beurteilung auf Anzeichen von GF oder verzögertem Engraftment. Die Chimärismus-Analyse sollte gemäß den lokalen Richtlinien häufig erfolgen, insbesondere bei Patienten mit einem Risiko für GF (Abb. 14.3).

Ebenso wichtig wie die körperliche Versorgung ist die emotionale Unterstützung des Patienten und der Familie, die diese schlimme, enttäuschende und lebensbedrohliche Situation erleben. Pflegefachpersonen können helfen, die Ängste der Patienten abzuschwächen, indem sie zeitnah genaue Informationen über Verfahren, Symptome und Gefühle liefern, die der Transplantatempfänger möglicherweise durchläuft oder erlebt. Pflegefachpersonen sollten Unterstützung und Aufklärung über die Diagnose GF, über Behandlungsmöglichkeiten und Entscheidungen bezüglich des Versorgungsplans anbieten. Alle Informationen müssen individuell auf die Bedürfnisse des Patienten und der Familie zugeschnitten sein (Wilson und Sylvanus 2005).

Pflegefachpersonen, die Patienten betreuen, die sich einer SZT unterziehen, sollten sich der Möglichkeit eines Transplantatversagens nach der Transplantation bewusst sein. Sie sollten die mit GF verbundenen Risikofaktoren und die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten kennen. Dies wird zu einem besseren Verständnis und einer besseren Erkennung dieser seltenen, aber lebensbedrohlichen Situation führen. Die Möglichkeit eines GF sollte vor der Transplantation mit dem Patienten und seiner Familie besprochen werden, und sie sollten hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entwicklung eines GF beraten werden. Pflegerische Literatur zum Transplantatversagen ist nach wie vor selten. Es gibt keine neuere Studie zu den Implikationen und der Unterstützung, die ein Patient benötigt, bei dem sich ein Transplantatversagen einstellt.

Literaturhinweise

- Albert MH, Sirin M, Hoenig M, Hauck F, Schuetz C, Bhattacharyya R, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2248–58. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01323-9>.
- Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med.* 1989;320:197–204.
- Ayas M, Eapen M, Le-Rademacher J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with fanconi anemia and bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1790–5.
- Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol.* 2004;22:1696–706.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:107–19.
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1955–62.
- Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, Mariotti J, Crespiatico L, Sarina B, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1395–406.
- Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic

- anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2015;171:606–14.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood.* 2000;95:3702–9.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17.
- Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:687–91.
- Dubovsky J, Daxberger H, Fritsch G, Printz D, Peters C, Matthes S, Gadner H, Lion T. Kinetics of chimerism during the early post-transplant period in pediatric patients with malignant and non-malignant hematologic disorders: implications for timely detection of engraftment, graft failure and rejection. *Leukemia.* 1999;13:2060–9.
- Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:656–62.
- Fruignoli I, Cappelli B, Chiesa R, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for incipient graft rejection following SCT for thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1047–51.
- Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G, et al. Second hematopoietic SCT in patients with thalassemia recurrence following rejection of the first graft. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:397–404.
- Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transplant.* 2020;34(6):1–10.
- Haines HL, Blessing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:288–92.
- Hale G, Petrovic A. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;7:515–27.
- Hege K, Quigg T, Delgado D. Alemtuzumab, fludarabine, low-dose TBI, and double umbilical cord transplant for primary graft failure in a patient with recurrent HLH. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:361–3.
- Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1173–8.
- Kato S, Yabe H, Takakura H. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the research committee on transplantation for inborn errors of metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the working Group of the Japan Soci. *Pediatr Transplant.* 2016;20:203–14.
- Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood.* 2014;124:334–43.
- Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular therapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):642–9. <https://doi.org/10.1016/j.jctct.2021.04.007>.
- Klein OR, Bapty S, Lederman HM, Younger MEM, Zambidis ET, Jones RJ, et al. Reduced intensity bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for pediatric inherited immune deficiencies and bone marrow failure syndromes. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):414–26.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Höning M, et al. EBMT/ESID inborn errors work-ing party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:23–36.
- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 2(77). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 944–54.
- Madden LM, Hayashi RJ, Ka WC, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1467–72.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):45–63.
- Mallhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):726–32.
- Martin P. Documentation of engraftment and characterization of chimerism after hematopoietic cell transplantation. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 1(24). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 272–80.
- Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(Suppl 1):165–70.
- Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology oncology group and the Australasian bone marrow transplant recipient registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:338–43.

- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:537–43.
- Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia.* 2015;29:1754–62.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med.* 2014;371:434–46.
- Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, et al. Donor characteristics affecting graft failure, graft-versus-host disease, and survival after unrelated donor transplantation with reduced-intensity conditioning for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1855–77.
- Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility- complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2001;345:1794–800.
- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood.* 2011;118:6006–17.
- Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transpl.* 2011;25:E68–76.
- Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica.* 2014;99:1509–15.
- Satwani P, Jin Z, Duffy D, et al. Transplantation-related mortality, graft failure, and survival after reduced-toxicity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 100 consecutive pediatric recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:552–61.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood.* 2002;100:761–7.
- Servais S, Beguin Y, Baron F. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013;18:173–92.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91:756–63.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:469–75.
- Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. *Front Med.* 2021;8:604085.
- Teltschik H-M, Heinzelmann F, Gruhn B, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol.* 2016;175(1):115–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.14190>.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18:349–54.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. In: *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* New York: Springer International Publishing; 2018. p. 307–13.
- Wegener D, Lang P, Paulsen F, Weidner N, Zips D, Ebinger M, et al. Immunosuppressive total nodal irradiation-based reconditioning regimens after graft rejection or graft failure in pediatric patients treated with myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):137–43.
- Wilson C, Sylvanus T. Graft failure following allogeneic blood and marrow transplant: evidence-based nursing case study review. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:151–9.
- Wobma H, Jin Z, Moscoso S, Bhatia M, Broglie L, George D, et al. Risk factors, clinical outcomes, and cost-of-care related to graft failure in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1318–25.
- Wolf SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:545–52.
- Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:971–7.

Open Access Dieses Kapitel ist gemäß den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die Originalautor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitgestellt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtshaber einholen.



Spätfolgen und Langzeitnachsorge

15

Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn, Diana Greenfield und Eugenia Trigoso

Zusammenfassung

Die erste erfolgreiche allogene Stammzellentransplantation wurde 1968 durchgeführt, und ihr Einsatz ist in den letzten fünf Jahrzehnten deutlich angestiegen, wobei die Gesamtzahl der Patienten nunmehr bei mehr als 1,5 Millionen liegt (Niederwieser et al. *Haematologica*. 107:1045–1053, 2022). Die HSZT ist eine kurative Behandlung für viele hämatologische Krebsarten und andere Erkrankungen. Fast 40.000 HSZT-Verfahren werden pro Jahr europaweit durchgeführt (Passweg et al. *Bone Marrow Transplant*. 51(6):786–92, 2016) und die Anzahl der Transplantatempfänger, die ein „Langzeitüberleben“ erreichen und Spätfolgen verzeichnen, die direkt mit ihrer Behandlung zusammenhängen (Majhail et al. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 5(1):1–30, 2012) nimmt zu (Penack et al. *Blood Adv* 4:6283–6290, 2020). Diese Zunahme an

Überlebenden ist das Ergebnis von verbessertem Wissen über Transplantationen und der Fachkenntnis, von Weiterentwicklungen der Konditionierungsregimes, Entwicklungen in der Supportiv-Behandlung und einer steigenden Anzahl von Verfahren aufgrund der Erweiterung der Transplantationsindikationen.

Die häufigste Todesursache nach der Transplantation ist die rezidierte Erkrankung. Doch selbst ohne Krankheitsrezidiv ist das Langzeitüberleben bei vielen komplex, da andere Ursachen der Mortalität, wie z. B. Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Infektionen, erneute Krebserkrankung, Atemwegserkrankung und kardiovaskuläre Erkrankung (*cardiovascular disease*, CVD) (Savani et al. *Blood*. 117:3002–9, 2011) schwer zu bekämpfen sind.

Die Genesung nach einer HSZT ist eine Herausforderung, die mehrere Monate bis Jahre andauert. Diese Personen sind anfällig für die Entwicklung körperlicher und psychologischer Folgeerscheinungen Jahre bis Jahrzehnte nach Abschluss der Behandlung, was zu einer verringerten Lebenserwartung mit größerer Morbidität im Vergleich zu einer gleichaltrigen Population führt (Socié et al. *N Engl J Med* 341:14–21, 1999). Überlebende mit Spätfolgen verzeichnen eine signifikant schlechtere körperliche und geistig-seelische Gesundheit, berichten über einen größeren ungedeckten Pflegebedarf und nehmen Gesundheitsdienstleistungen signifikant mehr in Anspruch als Überlebende ohne Spätfolgen (Treanor et al. *Psychoonkologie* 22(11):2428–2435, 2013).

Da die Anzahl der Überlebenden weiter ansteigt, erfordern ihre langfristigen Gesundheitsprobleme und der daraus folgende Bedarf zunehmende Ressourcen und Aufmerksamkeit von den Einrichtungen, die eine Spätfolgen-Sprechstunde anbieten. Diese Einrichtungen müssen agil und reaktionsschnell bleiben, die Fähigkeit entwickeln, kontinuierlich ihre

M. Kenyon (✉)
Department of Haematological Medicine, King's
College Hospital NHS Foundation Trust,
London, Vereinigtes Königreich
E-Mail: michelle.kenyon@nhs.net

J. Murray
Haematology and Transplant Unit, The Christie NHS
Foundation Trust, Manchester, Vereinigtes Königreich
E-Mail: j.murray10@nhs.net

B. Quinn
School of Nursing and Midwifery, Queen's University
Belfast, Belfast, Vereinigtes Königreich
E-Mail: Barry.Quinn@qub.ac.uk

D. Greenfield
Specialized Cancer Services, Sheffield Teaching
Hospital NHS Foundation Trust, & Department
of Oncology and Metabolism, The University of
Sheffield, Sheffield, Vereinigtes Königreich
E-Mail: diana.greenfield@nhs.net

E. Trigoso
Paediatric Transplant Unit, Hospital Universitario y
Politécnico LA FE, Valencia, Spanien

© Der/die Autor(en) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_15

Fachkenntnisse einzubringen und den Überblick zu bewahren und bei Bedarf mit den anderen spezialisierten Einrichtungen zusammenzuarbeiten und sich auszutauschen.

Die unvorhersehbare, komplexe und multifaktorielle Natur dieser Langzeit- und Spätfolgen bei HSZT-Überlebenden bedeutet, dass Patienten regelmäßige lebenslange Untersuchungen benötigen, die sich an strengen Protokollen orientieren. Man darf jedoch nicht vergessen, dass auch standardisierte Protokolle für Erwachsene und für Kinder verschieden sein sollten und die daraus resultierende Versorgung auf die Bedürfnisse der Person zugeschnitten werden muss. Und dann sind noch weitergehende Überlegungen für die wachsende Zahl junger Menschen und erwachsener Überlebender in der Langzeitnachsorge vonnöten, die in der Kindheit behandelt wurden und nun in die Langzeitnachsorge für Erwachsene übergegangen sind.

Schlüsselwörter

Spätfolgen · Überlebensrate · Überlebende · Nachsorge

15.1 Grundsätze der Versorgung

Die protokollgeleitete Beurteilung und Behandlung ist in den aktuellen FACT-JACIE-Standards (Version 8, 2021) enthalten, die den Versorgungsstandard weiterentwickelt haben und die Beurteilung der Empfänger auf Anzeichen einer akuten oder chronischen GvHD, auf die Notwendigkeit von Impfungen und auf Spätfolgen nach der Transplantation empfehlen.

B7.12 54 Es muss eine Infrastruktur und Richtlinien oder Standardarbeitsanweisungen für die Bereitstellung von angemessener Langzeitnachsorge, Behandlung und Versorgungsplänen geben.

B7.12.1 Es sollten Richtlinien oder Standardarbeitsanweisungen für Impfpläne und Indikationen nach erfolgter Transplantation vorhanden sein.

B7.12.2 Es müssen Richtlinien und Standardarbeitsanweisungen für die Überwachung von Empfängern auf Spätfolgen der Zelltherapie durch geeignete Spezialisten vorhanden sein, die mindestens Folgendes umfassen:

B7.12.2.1 Endokrine und reproduktive Funktion und Osteoporose

B7.12.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

B7.12.2.3 Respiratorische Funktion

B7.12.2.4 Chronische Niereninsuffizienz

B7.12.2.5 Zweitkrebs Erkrankungen

B7.12.2.6 Wachstum und Entwicklung von pädiatrischen Patienten.

B7.12.3 Es muss Richtlinien oder Standardarbeitsanweisungen geben, die jeweils den Übergang von pädiatrischen Empfängern in die Erwachsenenversorgung beschreiben.

Ein weiterer Vorteil der lebenslangen Versorgung von Überlebenden ist das Erlangen von Wissen und Einblicken durch Datenerhebung und -analyse, was wiederum die Entwicklung und Erbringung geeigneter Leistungen erleichtert, die die Bedürfnisse zukünftiger Überlebender besser erfüllen.

Spätfolge: Ein Gesundheitsproblem, das Monate oder Jahre nach der Diagnose einer Krankheit oder nach der Verabreichung der Behandlung auftritt. Spätfolgen können durch die primäre Erkrankung oder deren Behandlung verursacht werden und körperliche, geistig-seelische oder soziale Probleme und/oder erneute Krebserkrankungen umfassen (ISCT, FACT-JACIE-Standards 2021).

15.2 Überlebensrate und Lebensqualität

Zwar gibt es viele Definitionen für das Überleben, es besteht jedoch weithin Einigkeit darin, dass ein Überlebender jemand ist, der nach einer Krebsdiagnose lebt oder „mit und über Krebs hinaus lebt“.

Die Überlebensraten beziehen sich auf „diejenigen, die sich einer Primärbehandlung unterziehen; diejenigen die sich nach der Behandlung in Remission befinden; diejenigen, die geheilt sind; und diejenigen mit aktiver oder fortgeschrittener Erkrankung“ (DoH 2010).

Durch die Entwicklung und Umsetzung von Strategien zur Verbesserung der Versorgung und Unterstützung von HSZT-Überlebenden werden wir auch deren Lebensqualität und Erfahrung mit der Versorgung verbessern.

Es gibt ein breites Spektrum von Problemen, die bei HSZT-Überlebenden auftreten, die allgemeine Lebensqualität (LQ) beeinträchtigen und in der Literatur behandelt werden.

Unerfüllte körperliche oder psychologische Bedürfnisse werden bei 60 % der Krebsüberlebenden berichtet. Nach Ablauf des ersten Jahres

nach der HSZT berichtet ein Fünftel von psychosozialen Schwierigkeiten, darunter Ermüdung (Fatigue), soziale Probleme, Berufliches und Finanzielles. Ein Drittel macht sich Sorgen über die Zukunft und die Gesundheit (Baker et al. 1999; Andrykowski et al. 2005; Gielissen et al. 2006).

Finanzen, Beruf und Ausbildung sind die Hauptsorgen für Überlebende. Die wirtschaftlichen Kosten von Krebs sind ein erhebliches persönliches und gesellschaftliches Problem; 92 % der Betroffenen haben Einkommensverluste, was sich bei 40 % negativ auf die LQ auswirkt. (Bieri et al. 2008). Diese gehören zu den größten Herausforderungen, die den Übergang der überlebenden Krebspatienten von der Behandlungsphase in die Reintegrationsphase erheblich behindern und das Potenzial für persönliches Wachstum und Erfüllung nach der HSZT einschränken. Eine neuere Studie (Hahn et al. 2017) unter Verwendung des Survivor Unmet Needs Survey (SUNS) bei HSZT-Empfängern, die zwischen 2006 und 2012 eine Klinik für Langzeitnachsorge aufsuchten, unterstützt die Ergebnisse dieser früheren Arbeiten. Die 5 wichtigsten unerfüllten Bedürfnisse bei autologen HSZT-Patienten waren die Unfähigkeit, zukünftige Ziele festzulegen/langfristig zu planen, Veränderungen des Aussehens, schlechtes Gedächtnis/mangelnde Konzentration, Verlust des Vertrauens in die Fähigkeiten und Zahlung von Haushalts- oder anderen Rechnungen. Bei allogenen HSZT-Patienten waren die 5 wichtigsten unerfüllten Bedürfnisse: die Fähigkeit, Geld zu verdienen, Rechnungen zu bezahlen, Überwindung der Müdigkeit und der Depressivität und der Umgang mit den Erwartungen anderer in Bezug auf „die Rückkehr zur Normalität“.

Arbeit und Ausbildung sind für Krebsüberlebende von enormer Bedeutung (Snyder et al. 2002) und sie bringen einen gesundheitlichen Nutzen. Interventionen zur Wiederaufnahme der Arbeit sind außerdem kosteneffizient (Waddell und Burton 2006). Reintegrierte Überlebende sind eher in der Lage, sich selbst zu versorgen (Richards et al. 2013), einen positiven Beitrag für sich selbst und die Gesellschaft zu leisten, finanziell weniger vom Staat abhängig zu sein und potenziell die Gesundheitskosten zu senken.

Eine Reihe psychologischer und psychosozialer Interventionen, einschließlich Aufklärung, Bewegung, Beratung, kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) und Psychotherapie, wurden untersucht mit dem Ziel, Bedenken von Überlebenden anzusprechen und die allgemeine Lebensqualität zu verbessern.

15.2.1 Bewertung der Lebensqualität

Ein neuer Schwerpunkt liegt auf dem Verständnis und der Überwachung der Anliegen und Ergebnisse von Krebsüberlebenden durch den routinemäßigen Einsatz von patientenbezogenen Ergebnismessungen (*patient-reported outcome measures*, PROMs) in Nachsorgeeinrichtungen. Die Lebensqualität (LQ) ist ein wichtiger Outcome-Parameter nach einer HSZT. Es gibt behandlungsspezifische LQ-Instrumente, die bei Patienten validiert wurden, die eine hämatopoetische Stammzellentransplantation erhalten haben.

Instrumente zur Bewertung der Lebensqualität können allgemein oder spezifisch für eine bestimmte Erkrankung oder Behandlung sein. Es gibt eine Reihe von krebspezifischen Instrumenten (QLQ-LEU, EORTC SF 36, FACT-G/FACT-BMT) und man findet sie in Publikationen von groß angelegten Studien. Sie sind oft ganzheitlich und bewerten verschiedene Dimensionen des Wohlbefindens, wie z. B. körperliche, emotionale, soziale/familiäre und funktionelle Aspekte. Viele der häufig verwendeten Skalen-Fragebögen wie EORTC und FACT werden vom Patienten selbst ausgefüllt und ergeben einen numerischen Score, aus dem Rückschlüsse auf die relative LQ gezogen werden können.

Diese ganzheitlichen Bewertungen können verwendet werden, um Daten über Einzelpersonen zu bestimmten Zeitpunkten während der Behandlung und Genesung zu erheben. Sie können auch unser Wissen über unsere Patienten als Gruppe oder Gruppen erweitern. LQ-Daten können uns helfen, Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen, z. B. Vergleich der LQ bei männlichen und bei weiblichen Empfängern oder bei haploidenten im Vergleich zu Nabelschnurblut-Empfängern.

Standardisierte Bewertungsinstrumente können Erkenntnisse zu bestimmten Gruppen oder Personen bringen, die zuvor in der konventionellen ambulanten Vorstellung allein vielleicht nicht identifiziert wurden. Dies kann dazu führen, dass Ärzte vermehrt Überweisungen an andere Einrichtungen wie Beratungsstellen, Sozialämter, Kliniken für assistierte Reproduktion bzw. sexuelle Funktionsstörung usw. ausstellen.

Auf lokaler Ebene kann dieser Anstieg der Überweisungen Auswirkungen auf die Ressourcen haben, aber auch zu Folgendem führen:

- Etablierung von Überweisungswegen.
- Wecken von Interesse und Generierung von

Fachwissen in bestimmten Bereichen.

- Entwicklung von Leistungsspektren, die den unerfüllten ganzheitlichen Bedarf der Patienten decken.

Darüber hinaus können diese Informationen für Folgendes verwendet werden:

- Identifizierung, wie die Lebensqualität für Einzelpersonen verbessert werden kann, und Hilfe bei der Versorgungsplanung für einzelne Patienten,
- Bewertung der Patientenerfahrung und der Qualität der Versorgung in einzelnen Einrichtungen,
- Messung des Fortschritts bei der Versorgung von Überlebenden über Netzwerke oder Länder hinweg.

Dieser ganzheitliche Bewertungsansatz kann für die Patienten validiert und gleichzeitig der individuelle Informationsbedarf und die Anforderungen an eine unterstützende Behandlung identifiziert werden. Diese Bedürfnisse können durch ein Gespräch mit dem Gesundheitspersonal erfüllt werden, unterstützt durch schriftliche oder Multimedia-Materialien, wo der Einzelne Verweise auf qualitativ hochwertige Informationen und Unterstützung findet (Tabelle 15.1). Die nachfolgende Tabelle stellt die häufigsten Probleme dar, die in der Bewertung zum Ausdruck kommen. Sie sind vielschichtig und gliedern sich in psychologische, körperliche und funktionelle Probleme.

Tabelle 15.1 Die 10 häufigsten Probleme (www.eHNA/Macmillan.org.uk analysis 2015)

1.	Sorgen, Furcht oder Angst
2.	Müdigkeit, Erschöpfung oder Ermüdung
3.	Schlafprobleme/Alpträume
4.	Schmerz
5.	Essen oder Appetit
6.	Ärger oder Frustration
7.	Gehen
8.	Gedächtnis oder Konzentration
9.	Hitzewallungen/Schwitzen
10.	Wunder Mund oder Mundtrockenheit

Abgerufen im Mai 2022 https://www.macmillan.org.uk/_images/using-ehna-data-to-explore-needs_tcm9-298084.pdf

15.2.2 Häufige Probleme nach der HSZT

15.2.2.1 Körperliches Wohlbefinden

Die meisten Studien ergaben, dass Überlebende über die Wiederaufnahme routinemäßiger körperlicher Aktivitäten berichten, aber eine größere Anzahl medizinischer Probleme beschreiben (Mosher et al. 2009). Ermüdung (Fatigue) ist eines der am häufigsten berichteten Probleme, und viele HSZT-Patienten sind noch viele Jahre nach der Behandlung mit ihrem Energieniveau unzufrieden. Vor wenigen Jahren kam eine systematische Übersichtsarbeit (Oberoi et al. 2018) zu dem Schluss, dass die körperliche Aktivität bei der Besserung der Ermüdung (Fatigue) bei Krebspatienten und HSZT-Empfängern wirksam war und die Ermittlung der besten Ansätze für eine sichere Umsetzung eine Priorität für die weitere Forschung sein sollte.

Darüber hinaus ist die Bereitstellung von Informationsmaterialien und Aufklärung zum Fatigue-Management ein entscheidender Bereich, in dem Pflegefachpersonen Positives bewirken können (Anderson et al. 2007; Andorsky et al. 2006).

15.2.2.2 Psychologische Belastung

Es ist bekannt, dass 5–19 % der HSZT-Überlebenden Symptome aufweisen, die einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) entsprechen. Bei Personen ohne PTBS berichten vier von zehn über klinisch signifikante psychische Belastungen durchschnittlich 3,4 Jahre nach erfolgter Transplantation. Dieselbe Studie ergab, dass es keinen Unterschied nach Alter, Geschlecht, Transplantationstyp oder Zeit nach der Transplantation gab (Rusiewicz et al. 2008). Kubas neuere Studie (Kuba et al. 2017) erholden CTXD (*Cancer Treatment and Distress*)-Score und untersuchte die Auswirkungen auf die Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) bei Patienten, die sich einer allogenen HSZT unterzogen. Die Ergebnisse zeigen die große Belastung durch Unsicherheit vor der HSZT und die Auswirkungen von Unsicherheit und Sorgen in Bezug auf Aussehen und Sexualität auf die PTBS-Symptomatik. Das Verständnis der Feinheiten der psychischen Belastung im Allgemeinen (z. B. Furcht, Schuldgefühle, Kontrollverlust) bei HSZT-Patienten ist unerlässlich, um das psychische Wohlbefinden dieser gefährdeten Population zu optimieren (Amonoo et al. 2020).

15.2.2.3 Wiederaufnahme der Arbeit

HSZT-Überlebende nehmen trotz anhaltender körperlicher und psychologischer Symptome ihre Arbeit wieder auf. Ein geringeres Alter und ein höheres Bildungsniveau sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Beschäftigung nach erfolgter Transplantation verbunden. Diejenigen, bei denen die Wiederaufnahme der Arbeit nicht gelingt, weisen eine schlechtere körperliche, kognitive und soziale Funktion auf und berichten über mehr Schmerzen, Schlafstörungen und Distress (Mosher et al. 2009).

Vor diesem Hintergrund ist es von großer Bedeutung, dass wir die Probleme dieser Patienten im Zusammenhang mit der Arbeit besser verstehen. Persoon et al. (2019) führten eine qualitative Studie durch, um die Wahrnehmung der Arbeit durch HSZT-Überlebende, Hindernisse und Erleichterungen bei der Wiederaufnahme der Arbeit sowie mögliche Lösungen zur Verbesserung der Arbeitswiederaufnahme zu ermitteln und gewannen dabei einige wichtige Erkenntnisse. Die Wiederaufnahme der Arbeit wurde oft als komplexer und langwieriger Prozess beschrieben. Die Wahrnehmungen der Arbeit waren unterschiedlich; die meisten Patienten schätzten die Arbeit als positiv ein, aber einige berichteten auch über eine Verminderung der Arbeitsfähigkeit und/oder der Bedeutung der Arbeit. Zu den wahrgenommenen Barrieren gehörten die Behandlungsdauer und Nebenwirkungen, Komorbiditäten und schlechte Gesundheit vor der Diagnose sowie Schwierigkeiten beim Pendeln. Positiv wirkten finanzielle Anreize, fortgesetzter Kontakt zum Arbeitsplatz und Unterstützung durch andere Patienten und die Familie. Zu den vorgeschlagenen Lösungen zur Erleichterung der Arbeitswiederaufnahme gehörten deren Besprechung im Krankenhaus, bessere Unterstützung durch den Arbeitgeber und verbesserter Zugang zu Rehabilitationsprogrammen.

Während die Wiederaufnahme der Arbeit oder Ausbildung für Überlebende wichtig ist, müssen wir, wenn wir unsere Patienten begleiten, Folgendes berücksichtigen:

- Art der Arbeit
 - Körperliche Anforderungen
 - Umgebung
 - Tagesablauf
 - Stunden
- Unterstützung des Arbeitgebers
 - Eine Rückkehr in Etappen ist in der Regel optimal, um Menschen die Wiederaufnah-

me der Arbeit schrittweise zu ermöglichen.

- Finanzieller Druck
 - Viele Menschen müssen aufgrund zunehmender finanzieller Schwierigkeiten wieder arbeiten.
- Selbstwertgefühl
 - Manche Menschen fühlen sich ohne ihre berufliche Identität „verloren“ und streben eine schnelle Wiederaufnahme an.

15.2.2.4 Sexualität

Es gibt Hinweise, dass die sexuelle Funktion eines der häufigsten und anhaltendsten Langzeitproblemen nach einer HSZT ist.

Trotz der Prävalenz und des Spektrums an Problemen, die während des gesamten sexuellen Reaktionszyklus auftreten können (El-Jawahri et al. 2018; Majhail 2017) wird das tatsächliche Ausmaß der Schwierigkeiten im Bereich der Sexualität und Sexualfunktion nicht berichtet. Es wurde eine Reihe sexueller Probleme beschrieben, tendenziell mehr von Frauen als von Männern, was sich auch noch Jahre nach erfolgter Transplantation fortsetzt (Mosher et al. 2009). Die Sexualfunktion ist vielschichtig, endokrine, mechanische und psychologische Faktoren sind daran beteiligt. Thygesen et al. (2012) berichten in ihrer Übersichtsarbeit zu HSZT und Sexualität über 14 quantitative Studien, in denen die Sexualfunktion nach einer HSZT untersucht wurde. Eine sexuelle Funktionsstörung tritt sowohl nach einer autologen als auch einer allogenen HSZT häufig auf. Diejenigen, die im ersten Jahr nach erfolgter Transplantation sexuelle Beziehungen wieder aufnehmen, haben tendenziell weniger Langzeitprobleme (Jean und Syrjala 2009), aber viele Überlebende leiden auch 5–10 Jahre nach der HSZT weiterhin unter einer ernstesten sexuellen Funktionsstörung (Thygesen et al. 2012). Auch auf die Partner von Patienten, die sich einer allogenen HSZT unterzogen haben, wirkt sich dies negativ aus. Poloméni et al. (2016) stellten fest, dass 75 % der Patienten und Partner negative Auswirkungen auf ihr Sexualeben berichteten, und 30 % der Patienten und 50 % der Partner berichteten negative Auswirkungen auf ihre Partnerschaft.

In jüngerer Zeit berichteten Gjarde et al. (2022) über ihre europäische multizentrische Querschnittsstudie mit erwachsenen allo-HSZT-Empfängern, die > 2 Jahre überlebten, und deren Partner. Sie konzentrierten sich auf die sexuelle Funktion nach der Transplantation und untersuchten, ob sie fanden, dass ein Gespräch über die sexuelle Funktion zwischen dem Transplan-

tationsteam einerseits und dem Überlebenden und Partner andererseits stattgefunden hatte. Von den 136 Überlebenden und 81 Partnern in der Studie berichteten 47 % der männlichen und 65 % der weiblichen Überlebenden sowie 57 % der männlichen und 59 % der weiblichen Partnerinnen von klinisch relevanten sexuellen Problemen. Zweiundsechzig Prozent der Überlebenden und 79 % der Partner gaben an, dass die sexuelle Funktion im Zuge der Transplantation nicht mit ihnen besprochen wurde. Die Auswirkungen einer solchen hohen Prävalenz sexueller Funktionsstörung erfordern weitere Untersuchungen, ebenso wie Strategien, um sexuelle Probleme effektiv zu verhindern und zu behandeln, wenn sie auftreten.

15.3 Umgang mit dem Thema Sexualität

Sexualität ist ein wichtiger Bestandteil des Lebens jedes Menschen, ob männlich, weiblich oder nichtbinär, und ist viel mehr als der körperliche Akt des Geschlechtsverkehrs oder des sexuellen Ausdrucks. Wichtig ist die Unvoreingenommenheit gegenüber der Person, ihrer Sexualität und ihrer Wahl des sexuellen Ausdrucks. Machen Sie der Person deutlich, dass Sie bereit sind, ihr bei sexuellen Problemen und Fragen zu helfen und zu unterstützen. In einer geschäftigen technischen Umgebung ersucht die Person möglicherweise die Erlaubnis der betreuenden Personen, diese wichtigen Probleme besprechen zu können.

Sexualität dreht sich auch um weniger Offensichtliches, die Art und Weise, wie sich Menschen als sexuelle Wesen wahrnehmen, und um das Bedürfnis, von anderen anerkannt, respektiert, geliebt und umsorgt zu werden und sich ihnen verbunden zu fühlen (Quinn 2010). Ob die Person in einer Beziehung ist (homosexuell, heterosexuell), allein ist oder Sex mit einem oder mehreren Partnern genießt, die meisten Menschen haben ihr ganzes Leben lang sexuelle Bedürfnisse und Wünsche (Oskay et al. 2014). Es besteht die Gefahr, dass das Hämatologie- und Transplantationsteam bei der Betrachtung der Sexualität als rein körperliche Ausdrucksform übersieht, dass es hierbei um die ganze Person geht, einschließlich der Art und Weise, wie sie mit anderen in einer intimen Beziehung steht (Oskay et al. 2014).

Unabhängig davon, ob der Patient während des verlängerten Behandlungszeitraums, vor, während und nach der Transplantation sexuell aktiv ist oder nicht, benötigen die Patienten Unterstützung und Rat des sie betreuenden Teams zu sexuellen Veränderungen, Entscheidungen und Problemen. Geschlecht und Sexualität werden weitgehend als sehr private Angelegenheit angesehen. Und ein Patient und/oder Partner wird vielleicht zögern, seine Probleme oder unerwartete Veränderungen gegenüber einem Mitglied des Transplantationsteams anzusprechen, das beschäftigt mit anderen Aspekten des Behandlungsprozesses erscheint (Jean und Syrjala 2009, Roth et al. 2010, Mulhall 2008). Das Team sollte unbedingt klarstellen, dass es da ist, um zu helfen, und dass Unterstützung verfügbar ist. Einige Mitglieder des Transplantationsteams haben möglicherweise die irriige Vorstellung, dass eine Person, die sich einer Stammzellentransplantation unterzieht, kein Interesse an Sex hat. In der Realität sind alle Menschen, egal was im Leben einer Person geschieht, sexuelle Wesen (Quinn 2010). Was das für den Einzelnen bedeutet und wie er dieses Bedürfnis während einzelner Lebensabschnitte ausdrücken wird, kann sich ändern und entwickeln.

Manchen Menschen bringt es Trost, Zuversicht und Hoffnung, wenn sie während der Behandlung und des Transplantationsprozesses, in einer Phase der Unsicherheit und Veränderung, mit ihrem Partner sexuell intim sind. Andere haben vielleicht kein Interesse an sexueller Aktivität. Das Gefühl, geliebt, angenommen und umsorgt zu sein, wenn man mit der Ungewissheit einer Transplantation konfrontiert ist, kann der Person und ihrem Partner jedoch ein großer Trost sein (Jean und Syrjala 2009; Schover 1997).

In einer geschäftigen Hämatologie- oder Transplantationsumgebung kann das Team helfen, eine Privatsphäre herzustellen, in der die Person nach Wunsch allein oder mit ihrem Partner zusammen sein kann. Das Transplantationsteam, das die Bedeutung dieser intimen Momente anerkennt, kann oft Behandlungen und Interventionen in weniger akuten Momenten im Transplantationsprozess so organisieren und planen, dass solche Momente oder Zeiten der Privatsphäre ermöglicht werden. Die Diagnose einer schweren Krankheit und die erforderlichen Behandlungen und Veränderungen können einen tiefgreifenden Einfluss auf die Person und/oder den Partner ha-

ben, sie körperlich, emotional, sozial und spirituell beeinträchtigen (Brandenburg et al. 2010). Zeiten der Entspannung, Massagetherapie, Aromatherapie oder andere komplementäre Verfahren können den Menschen helfen.

Wenn sich eine Person mit der Tatsache einer vorübergehenden oder dauerhaften Unfruchtbarkeit und den vielfältigen Veränderungen des Körpers und des Lebens infolge von Krankheiten und Behandlungen konfrontiert sieht, kann sich das auf ihre Identität und Selbstwahrnehmung auswirken. Die körperlichen und psychischen Anforderungen des Umgangs mit einer schweren Krankheit, die Herausforderungen der Transplantation und des Settings können den sexuellen Reaktionszyklus (Verlangen, Erregung, Bereitschaft (Penetration), Orgasmus, Rückbildung, Befriedigung) des Menschen stören. Jeder dieser Punkte im Reaktionszyklus kann betroffen sein und ein fürsorglicher Therapeut wird sensibel damit umgehen (Quinn 2010; Schover 1997).

15.3.1 Unterstützung und Informationen anbieten

Das Team kann die Person und den Partner einfühlsam durch den Transplantationsprozess und die Behandlungen begleiten, unter Beachtung der Auswirkungen auf das Sexualleben der Person. Dazu gehören genaue Informationen über mögliche sexuelle Veränderungen, praktische Ratschläge zur Wahl der Behandlung und Interventionen sowie ein offenes Ohr. Viele sexuelle Probleme, die sich im Hämatologie- und Transplantations-Setting ergeben, können von einem Teammitglied gelöst oder gemindert werden, das sich einfach nur die Sorgen der Person anhört und weiß, wie und wo man bei Bedarf auf praktische und fachkundige Hilfe zugreifen kann (Katz und Dizon 2016; Quinn 2010). Dabei sollten auch die Auswirkungen von Begleiterkrankungen und der dafür erforderlichen Behandlungen auf die Sexualität der Person und ihre Fähigkeit, Geschlechtsverkehr zu haben, berücksichtigt werden.

Im Umgang mit sexuellen Problemen kann das Transplantationsteam die Person proaktiv bei Problemen mit körperlichen Veränderungen und psychologischen Problemen unterstützen. Mitglieder des Teams, die sich der möglichen Auswirkungen bewusst sind, die Behandlungen, die Transplantation und unterstützende Medikamen-

te eventuell auf die Sexualität einer Person haben werden, können darüber besser einfühlsam, ehrlich und klar mit der Person sprechen, bevor die Behandlung begonnen wird. Diese Themen sollten ein wichtiger Bestandteil der Vorbereitung auf die Behandlung und Transplantation sein (Quinn 2010; Jean und Syrjala 2009).

Wenn sich eine Person mit der Tatsache einer vorübergehenden oder dauerhaften Unfruchtbarkeit und den vielfältigen Veränderungen des Körpers und des Lebens infolge von Krankheiten und Behandlungen konfrontiert sieht, kann sich das auf ihre Identität und Selbstwahrnehmung auswirken. Die körperlichen und psychischen Anforderungen des Umgangs mit einer schweren Krankheit, die Herausforderungen der Transplantation und des Settings können den sexuellen Reaktionszyklus (Verlangen, Erregung, Bereitschaft (Penetration), Orgasmus, Rückbildung, Befriedigung) des Menschen stören. Jeder dieser Punkte im Reaktionszyklus kann betroffen sein und ein fürsorglicher Therapeut wird sensibel damit umgehen (Quinn 2010; Schover 1997).

15.3.2 Umgang mit Fertilitätsproblemen

Viele der in der Hämatologie und Transplantation eingesetzten Chemotherapeutika können die Fertilität des Patienten beeinträchtigen, etwa alkylierende Substanzen, die bekanntermaßen die meisten Schäden verursachen, die entweder zu vorübergehender oder dauerhafter Unfruchtbarkeit führen. Für viele junge Patienten kann dies das erste Mal sein, dass sie sich überhaupt mit dem Thema Familienplanung auseinandersetzen müssen, und dies erfordert die Unterstützung des Teams, der Familie und der Freunde. Die Möglichkeit der Unfruchtbarkeit kann tiefgreifende Auswirkungen darauf haben, wie die Person sich selbst und ihren Platz in der Welt wahrnimmt. Die Patienten werden angewiesen, während der Behandlung keine Kinder zu planen, da die Medikamente und die Herausforderungen der Behandlung die Entwicklung des Embryos beeinträchtigen würden, was zu fetalen Missbildungen und Fehlgeburten führt. Für manche Menschen/Paare kann es sehr schmerzhaft sein, während der Behandlungsphase und der Transplantationsphase ihre Familienpläne aufzuschieben.

Es kann vorkommen, dass eine Frau während der Schwangerschaft eine Krebsdiagnose erhält und ihr zu einem medizinischen Abbruch

geraten wird, weil das Kind nicht lebensfähig sein wird und/oder dringend eine Behandlung durchgeführt werden muss. Dies kann eine sehr schwierige Zeit für die Frau und ihren Partner sein; manchmal wird die volle Auswirkung dieses Verlusts erst nach Abschluss der Behandlung offenbar. Das Team kann über die Auswirkungen der Behandlung sprechen und sie über die möglichen Optionen für den Erhalt der Fortpflanzungsfähigkeit beraten. (Schover 1997).

Bei Männern kann dies eine Spermakonservierung und die Möglichkeit der Kryokonservierung von Hodengewebe umfassen, eine Methode, die im Allgemeinen bei jüngeren Patienten herangezogen wird. Bei Frauen gibt es die Möglichkeit der Kryokonservierung von Embryonen oder Eiern bzw. von Eierstockgewebe. In einigen Fällen kann die Dringlichkeit der Behandlung bedeuten, dass fertilitätserhaltende Optionen nicht verfügbar sind. Während des Transplantationsprozesses ist für jeden, auch für den Patienten, die Behandlung der Krankheit vorrangig. Die Realität der Unfruchtbarkeit wird dann in den Monaten und Jahren nach der Transplantation wichtiger. Dies kann für Patienten, die neue Beziehungen aufbauen und dies ihrem neuen Partner offenbaren müssen, extrem schwierig sein. Diese Tatsache kann in den Nachsorgeambulanzen sowohl im Krankenhaus als auch in der Gemeinde angesprochen werden, um sicherzustellen, dass die Person Unterstützung hat, auf die sie zugreifen kann. Personen und Paare benötigen möglicherweise Unterstützung und Beratung hinsichtlich der Sorge, dass sie Gene an ihre Kinder weitergeben haben oder weitergeben könnten, die

sie für ein höheres Krebsrisiko prädisponieren (Quinn 2010).

Die Unterstützung kann in Form von praktischen Ratschlägen erfolgen, etwa zur Anpassung an ein verändertes Sexualleben während der Behandlung, angemessener Schmerz-/Symptomkontrolle, bequemer Lagerung während des Geschlechtsverkehrs, Empfängnisverhütung, der Möglichkeit privater Momente, Beratung zu sexuellen Hilfsmitteln und medizinischen Behandlungen, oder einfach eine Gelegenheit sein, über Sorgen und Befürchtungen zu sprechen (Tabelle 15.2). Praktische Unterstützung und Anleitung können der Person helfen, nach der Transplantation wieder zu sexueller Aktivität zurückzukehren oder einfach das Selbstvertrauen zu gewinnen, sich wieder sexuell auszudrücken.

Viele der im Bereich der Hämatologie und Transplantation eingesetzten Therapeutika (Chemotherapie, zielgerichtete Therapien und Bestrahlung) verursachen bekanntermaßen spezifische Probleme, die zu einem geringeren Sexualtrieb, vaginaler Trockenheit (die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr verursachen kann), Erektionsproblemen, Ejakulations- und Orgasmusschwierigkeiten führen können (was zu einem Mangel an Selbstvertrauen und sexuellem Genuss führen kann) (Brandenburg et al et al. 2010). Einige Medikamente, einschließlich der Vincaalkaloide und einiger zielgerichteter Therapien, können Nervenschäden verursachen, die zu Erektionsstörung und Ejakulations- und Orgasmusschwierigkeiten führen. Nach einer Ganzkörperbestrahlung kann es bei einer kleinen Anzahl von Patienten zu einer Schädigung der Nerven, Gefäße und des Muskelgewebes kommen, was zu möglichen Erektionsproblemen führt, einschließlich der Unfähigkeit, eine für die sexuelle Penetration geeignete Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten, oder zu vaginalen Veränderungen, einschließlich Stenose und/oder Trockenheit, die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr verursachen können. Für Frauen wäre gut, wenn das Team ihnen die Verwendung von Gleitmitteln und die Dilatation zur Vorbeugung einer Vaginalstenose erklärt.

Männer benötigen möglicherweise Unterstützung beim Thema Behandlungsmöglichkeiten für Erektionsprobleme. Diese Komplikationen können Interventionen erfordern, einschließlich Beratung zu oralen Medikamenten (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), Pellet (intraurethrales Alprostadil) (MUSE), Injektion (intrakavernöses

Tabelle 15.2 Unterstützung anbieten (Quinn 2010)

Aufmerksam zuhören und Befürchtungen ansprechen
Zeit und Privatsphäre für Paare schaffen, die allein sein wollen
Angemessene Symptomlinderung
Unterstützung bei körperlichen Veränderungen
Paare/Sexualpartner ermutigen, miteinander zu sprechen
Ratschläge zum kreativen Vorspiel (Umarmen, Streicheln, gemeinsames Baden, Küssen, gegenseitige Masturbation)
Ratschläge zur alternativen Lagerung
Alternativen zur sexuellen Penetration
Anleitung zu sexuellen Hilfsmitteln (Dilatatoren, Vakuumpumpen, Dildo, Spielzeug)
Anleitung zu medizinischen Behandlungen (oral, Injektion, Pellets)
Beratung

Alprostadil) und Geräte (Vakuumpumpe) gegen die Erektionsstörung (Katz und Dizon 2016).

Eine Hormonersatztherapie kann einen Beitrag leisten, sofern keine Gegenanzeigen bestehen. Hilfreich sind auch die Möglichkeit, über Befürchtungen und Sorgen zu sprechen, und/oder unterstützende psychosexuelle Therapie (Brandenburg et al. 2010). Wenn Patienten während der Behandlung sexuell aktiv sind, wird das Team ihnen raten, eine der Barrieremethoden (Kondome, Femidome, Oralschutz Tuch) anzuwenden (Quinn 2010). Dies dient der Schwangerschaftsverhütung und dem Schutz des Partners des Patienten vor dem minimalen Risiko einer Reizung durch eine kleine Menge von Chemotherapeutika, die in Körperflüssigkeiten wie Sperma, Urin und rektalen und vaginalen Sekreten verbleiben. Diese Barrieremethoden können auch das Infektionsrisiko verringern, insbesondere wenn bei dem Patienten die Gefahr einer Neutropenie und anhaltenden Immunsuppression besteht. Auch wenn die Personen angewiesen werden, Maßnahmen zur Vorbeugung einer Infektion zu ergreifen, sollte dies selten jemanden davon abhalten, den Geschlechtsverkehr mit einem Partner zu genießen. Gelegentlich hört das Team, dass Partner nicht mehr im selben Bett schlafen, weil sie eine Kontamination des Partners fürchten. Das Team kann dem Paar versichern, dass dies nicht notwendig ist und sie ihre Schlafgewohnheiten beibehalten können.

Andere sexuelle Schwierigkeiten können aufgrund von körperlichen Veränderungen und anderen Symptomen wie Gewichtszunahme oder -abnahme, Hautveränderungen, Graft-versus-Host-Erkrankung, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Ermüdung, oralen Komplikationen, Depressionen und Angst auftreten. Das Selbstvertrauen der Person im Hinblick sexuelle Aktivität kann von den unerwünschten körperlichen Veränderungen beeinträchtigt werden (Katz und Dizon 2016).

Schlecht kontrollierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Appetitlosigkeit und extreme Müdigkeit, die durch die Therapien und die Grunderkrankung verursacht werden, können Körper und Seele betreffen. Eine sorgfältige Beurteilung und Behandlung dieser Symptome kann es der Person ermöglichen, Trost aus der sexuellen Intimität mit dem Partner zu erhalten (Katz und Dizon 2016).

Einige der unterstützenden Behandlungen, die im Transplantations-Setting eingesetzt werden, lindern zwar diese unangenehmen Symptome, können aber auch zu sexuellen Schwierigkeiten

führen. Schmerzlinderung, einschließlich Opiate, kann zu unangenehmer Verstopfung, Müdigkeit, Übelkeit und trockener Schleimhaut führen, was wiederum der Grund für schmerzhaften vaginal/Analverkehr und Erektionsstörung sein kann. Einige Medikamente gegen Übelkeit bewirken die notwendige Linderung, können aber auch die erektile Funktion beeinträchtigen. Während angstlösende und antidepressive Medikamente gegen Stress und Angst helfen, können diese Medikamente zu einem verminderten Sexualtrieb und zu Erektionsstörungen führen (Quinn 2010).

Bei einigen Patienten besteht das Risiko einer Blutung aufgrund einer Thrombozytopenie. Sie sollten angewiesen werden, sexuelle Aktivitäten fortzusetzen, wenn sie dies wünschen, aber auf die Reduzierung von Traumata beim Geschlechtsverkehr, einschließlich vaginal-, oral- und Analverkehr, zu achten. Lokalisierte Traumata können durch sanftere Bewegungen während der Penetration oder der Masturbation reduziert werden. Viele der im Transplantations-Setting verwendeten Medikamente können eine vorzeitige Menopause und die damit verbundenen Symptome auslösen, was eine große Belastung sein kann.

Die medikamentös induzierte Menopause bringt unerwünschte Symptome wie vaginale Trockenheit, Stimmungsschwankungen, Hitzewallungen, geringes Selbstvertrauen und manchmal mangelndes Interesse am Sex mit sich. Frauen fällt es mitunter schwerer, einen befriedigenden Orgasmus zu erreichen (Brandenburg et al. 2010; Jean und Syrjala 2009). Es ist wichtig, dass Frauen und deren Partner bezüglich dieser Symptome vorgewarnt werden, es sollte aber auch während und nach der Behandlung sensibel darauf eingegangen werden.

Männer, Frauen und nichtbinäre Personen benötigen möglicherweise Unterstützung und Ratschläge, um alternative Wege zu finden, sich während und nach der Transplantation sexuell auszudrücken. Auch wenn die Betroffenen für einen bestimmten Zeitraum ein geringeres Interesse an Sex haben, kann ihr Interesse an einer Wiederaufnahme einer sexuell aktiven Beziehung in den Wochen und Monaten nach der Transplantation zurückkehren. Praktische Maßnahmen, einschließlich der sorgfältigen Positionierung von Medizinprodukten, können ermöglichen, dass eine Person während eines längeren Krankenhausaufenthalts festgehalten und umarmt wird. Solche Maßnahmen sind auch die Entfernung

unnötiger Gegenstände um das Krankenbett, damit der Partner ihnen nahe sein kann, und die kritische Überprüfung und Beseitigung unnötiger Infektionsschutzmaßnahmen, die als Barriere für Intimität dienen können. Praktische Ratschläge zum Umgang mit Medizinprodukten, einschließlich Harnkathetern, und zur Entleerung des Darms und/oder der Blase vor dem Geschlechtsverkehr können für mehr Komfort sorgen.

Auch wenn dem Patienten die Energie zur Teilnahme am penetrativen Geschlechtsverkehr fehlt, möchte er vielleicht Alternativen ausprobieren, einschließlich Kuseln, Umarmen, gemeinsam im Bett liegen, mehr Zeit für das Vorspiel, gemeinsames Baden oder Duschen und gemeinsamer, privater Momente der Stille. Obwohl die sexuellen Bedürfnisse von Patienten im hoch technischen Umfeld der Transplantation manchmal übersehen werden können, könnte die Fähigkeit, mit einem Partner intim zu sein, eine willkommener Ausgleich für einen Teil dessen sein, was Transplantationsprozess dem Patienten abverlangt.

15.4 Zusammenfassung

15.4.1 Weitere Auswirkungen der Versorgung von Überlebenden

Betreuer von Personen, die sich einer Stammzellentransplantation unterziehen, berichten von einer hohen emotionalen Belastung (Wulff-Burchfield et al. 2013). Die psychologischen Probleme, die von den Betreuern berichtet werden, können lange anhalten. Dies wird durch den eigenen Lebensstil und Rollenkonflikte noch verstärkt; Betreuungspersonen berichten von finanziellen Schwierigkeiten und können oft über längere Zeiträume selbst nicht arbeiten oder müssen für ihre „Betreuerrolle“ ihre Arbeit ganz aufgeben (Beattie und Lebel 2011). Es ist wichtig, diese Probleme zu erkennen und Betreuungspersonen Unterstützung und Informationen zu bieten und sie gut auf die Betreuung vorzubereiten, um ihre Erfahrung zu verbessern (Winterling et al. 2021).

15.4.2 Modelle der Langzeitnachsorge

Es ist allgemein anerkannt, dass HSZT-Empfänger eine strukturierte Langzeitnachsorge und ein Screening zur Reduktion der Morbidität und

Mortalität der Langzeitüberlebenden benötigen.

Es gibt klare Richtlinien zu den Screening-Anforderungen (Majhail et al. 2012), aber wenig Anweisungen, wie diese am besten in einer Spätfolgen-Sprechstunde umgesetzt werden können. Eine Erhebung in britischen Transplantationszentren ergab, dass alle eine Spätfolgen-Sprechstunde und die meisten eine Standardarbeitsanweisung (*standard operating procedure, SOP*) hatten, in der die Abläufe umrissen waren. Es bestanden aber große Unterschiede in fast jedem Aspekt der Spätfolgen-Sprechstunde (Hamblin et al. 2017). Eine Folgerhebung im Jahr 2019 stellte Verbesserungen in der Anzahl der Zentren fest, die über spezielle Langzeitnachsorge-Einrichtungen und die zugehörigen SOPs verfügten. Es gab jedoch weiterhin Unterschiede bei Impfprogrammen, Zugang zu Krebs-Screening und bei Audit-Prozessen (Dignan et al. 2021).

Wichtige Komponenten für eine erfolgreiche Spätfolgen-Sprechstunde sind:

- Bewertungsinstrumente, die klinische und psychosoziale Spätfolgen einbeziehen.
- Verfügbarkeit einer Reihe von ärztlichen und nichtärztlichen Fachleuten.
- Zugang zu einer psychologischen Betreuung.
- Durchführung eines Screenings auf eine Zweitkrebserkrankung, z. B. Mammographie und PAP-Abstrich.

15.4.3 Möglichkeiten für Pflegefachpersonen

Pflegefachpersonen spielen eine wichtige Rolle bei der Bereitstellung und/oder Koordination der Versorgung von Patienten nach einer HSZT.

Pflegefachpersonen haben die Möglichkeit:

- hilfreiche Ressourcen für Patienten ausfindig zu machen.
- Entwicklung von Leistungen für Patienten nach einer HSZT.
- sicherzustellen, dass die Versorgung den Bedürfnissen und Anliegen der Patienten gerecht wird.
- innovative Rollen als einzelne Fachkraft und als Teil eines breiteren multidisziplinären Teams zu entwickeln.
- durch Leitung der/Teilnahme an der Überlebensforschung die Evidenzbasis weiterzuentwickeln.

- kreative Arbeitsweisen und Möglichkeiten für geeignete klinische und unterstützende Behandlung zu entwickeln.

15.5 Komplikationen und Überwachung nach erfolgter Transplantation

Die Standardisierung von Nachsorgeprotokollen ist wichtig, um zu verhindern, dass wichtige Tests übersehen oder unnötig dupliziert werden.

15.5.1 Zweitkrebskrankungen

Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines soliden Zweittumors nach erfolgter Transplantation, und zwar von 2–6 % nach 10 Jahren. Daten deuten darauf hin, dass solide Zweittumoren in der Transplantationspopulation doppelt so häufig auftreten wie in der Allgemeinbevölkerung, nach 15 Jahren sogar dreimal so häufig. Es gibt mehrere Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines soliden Zweittumors beitragen können (Curtis et al. 1997; Tichelli et al. 2019):

- Anwendung von TBI oder vorheriger Strahlentherapie
- Primärerkrankung
- Männliches Geschlecht
- Konditionierung vor der Transplantation
- Genetische Prädisposition, die zur ersten Krebskrankung und dem nachfolgenden Malignom beiträgt
- Höheres Alter bei Transplantation
- Geschlecht des Spenders (W > M)
- Immunschwäche (T-Zell-Depletion, HLA-Nichtübereinstimmung, allo-HSCT, GvHD, immunsuppressive Therapie)

Ärzte wissen seit langem, dass Strahlentherapie zu soliden Zweittumoren führt, und zwar mit einer Latenzzeit von etwa 3–5 Jahren, bis sich ein Malignom entwickelt (Rizzo et al. 2009). Das Risiko für ein Nicht-Plattenepithelkarzinom ist bei jüngeren Patienten (insbesondere unter 30 Jahren) höher und beträgt das Zehnfache des Risikos nicht bestrahlter Patienten. Andere Krebserkrankungen, etwa der Brust, Schilddrüse, des Hirns, des Zentralnervensystems, der Knochen, des Bindegewebes, sowie Melanome hängen alle mit

der Strahlenbelastung zusammen. Ein Screening auf einige dieser Krebsarten ist verfügbar und erleichtert die frühzeitige Diagnose (Savani et al. 2011).

Alle Patienten sollten in nationale Krebsvorsorgeprogramme für Brust-, Gebärmutterhals-, Darm- und Hautkrebs aufgenommen werden. Besonderes Augenmerk sollte auf Frauen gelegt werden, die eine Bestrahlung des Brustkorbs mit mehr als 800 cGy erhalten, um sicherzustellen, dass sie die für pädiatrische Überlebende festgelegten Leitlinien einhalten. Diese besagen, dass das jährliche Mammographie-Screening im Alter von 25 Jahren oder 8 Jahre nach der Exposition beginnen sollte, je nachdem, was später eintritt. Frauen sollten jährlich bis alle drei Jahre PAP-Abstriche durchführen lassen, und Frauen mit GvHD sollten jährlich untersucht werden. Die Patienten sollten zumindest alle sechs Monate eine zahnärztliche Untersuchung und jährlich eine Schilddrüsenbeurteilung durchführen lassen. Wenn ein Schilddrüsenknötchen erkannt wird, sind Bildgebung und potenziell Biopsie angezeigt (Savani et al. 2011).

Bei der anfänglichen Aufklärung im Zuge der Einwilligung zur Transplantation sollten die Patienten über die zukünftigen potenziellen Risiken einer Zweitkrebskrankung informiert werden. Dies ist ein idealer Zeitpunkt, um sich gemeinsam mit dem Patienten Gedanken über Änderungen an seinem Lebensstil zu machen, die sich auf sein zukünftiges Leben auswirken werden. Raucherentwöhnung, eine gesunde, ausgewogene Ernährung, regelmäßige Bewegung, die Reduzierung des Alkoholkonsums und der Schutz der Haut vor der Sonne werden alle positive Auswirkungen haben.

15.5.2 Systematisches Screening und Untersuchungen nach erfolgter Transplantation

Ein spezifischer Screening-Plan für Transplantationspatienten wurde von Majhail et al. (2012) im Auftrag des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (DeFilipp et al. 2016), der American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), der Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), der Bone Marrow Transplant Society of Australia

Tabelle 15.3 Empfehlungen zu Screening und Prävention (Majhail et al. 2012), gedruckt mit Genehmigung von Elsevier Inc

Empfehlungen zu Screening/Prävention	6 Monate	1 Jahr	Jährlich
<i>Immunität</i>			
Prophylaxe gegen kapseltragende Organismen	2	2	2
Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe	1	2	2
CMV-Screening	2	2	2
Impfungen	1	1	1
<i>Ophthalmologie</i>			
Ophthalmologische Untersuchung	1	1	1
Spiegelung des Augenhintergrunds	+	1	+
<i>Mund- und Zahnheilkunde</i>			
Klinische Untersuchung	1	1	1
Erhebung des Zahnstatus	+	1	1
<i>Respirationstrakt</i>			
Klinische Untersuchung	1	1	1
Vermeidung des Rauchens	1	1	1
Lungenfunktionstest	+	+	+
Röntgen-Thorax	+	+	+
<i>Herz und Gefäße</i>			
Kardiovaskuläre Risikofaktoren erheben	+	1	1
<i>Leber</i>			
Leberfunktionstests	1	1	+
Ferritin im Serum		1	+
<i>Nieren</i>			
Screening der Blutdruckwerte	1	1	1
Screening auf Proteine im Urin	1	1	1
Serum-Harnstoff, Kreatinin bestimmen	1	1	1
<i>Muskeln und Bindegewebe</i>			
Muskelkraft prüfen	2	2	2
Körperliche Aktivität thematisieren	1	1	1
<i>Skelettsystem</i>			
Osteodensitometrie (erwachsene Frauen, alle allogenen Transplantatempfänger und Patienten mit hohem Risiko für Knochenverlust)		1	+
<i>Neurologie</i>			
Neurologische klinische Untersuchung	+	1	1
Kognitiven Status erheben		1	1
<i>Endokrinologie</i>			
Schilddrüsenfunktion		1	1
Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern		1	1
Beurteilung der Gonadenfunktion (bei präpubertären Männern und Frauen)	1	1	1
Beurteilung der Gonadenfunktion (bei postpubertären Frauen)		1	+
Beurteilung der Gonadenfunktion (bei postpubertären Männern)		+	+
<i>Haut und Schleimhäute</i>			
Beratung zur Selbstuntersuchung und zur Sonnenexposition	1	1	1
Gynäkologische Untersuchung bei Frauen	+	1	1
<i>Zweitumoren</i>			
Beratung zur Früherkennung von Zweitumoren		1	1
Screening auf Zweitumoren		1	1
<i>Psychosozial</i>			
Psychosozialer Status und Erhebung der LQ	1	1	1
Erhebung des sexuellen Funktionsstatus	1	1	1

Majhail et al. (2012)

1 empfohlen für alle Transplantierten, 2 empfohlen für alle Transplantierten mit bestehender cGvHD oder Immunsuppression, + empfohlen bei Auffälligkeiten in der Vergangenheit oder bei neu aufgetretenen Symptomen oder auffälligen Veränderungen

and New Zealand (BMTSANZ), der East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBT) und der Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO) veröffentlicht.

Diese umfassenden Leitlinien, die von einer Expertengruppe verfasst wurden, wurden zuletzt 2011 aktualisiert, 2012 veröffentlicht und bilden weltweit die Stütze der Langzeitnachsorge. Sie bieten einen Konsens für Screening- und Vorbeugemaßnahmen für Patienten nach autologer und allogener Stammzellentransplantation, die nach der Transplantation mindestens 6 Monate überlebt haben. Angesichts der kontinuierlichen Fortschritte bei der Therapie und unterstützenden Behandlung, dem wachsenden Wissen und der Expertise in diesem Bereich sind jedoch aktualisierte Leitlinien dringend notwendig. Zum Zeitpunkt des Verfassens sind neue Leitlinien in Aussicht und sie werden weiterhin in Modelle der Spätfolgenbetreuung einfließen und Patientenergebnisse positiv beeinflussen. Es gibt auch Patientenversionen der Leitlinien, die unter www.bethematch.org/patients-and-families/life-after-transplant/ zu finden sind (abgerufen im Mai 2022).

Die Empfehlungen gehen auf jedes System ein und beschreiben die späte Komplikation und die allgemeinen Risikofaktoren für deren Entwicklung. Sie umfassen vorgeschlagene Überwachungstests und präventive Maßnahmen, gestützt auf Evidenz aus randomisierten Studien, und wenn keine verfügbar sind, aus retrospektiven Studien oder aus Expertenmeinungen, wenn überhaupt keine Evidenz vorliegt (Majhail et al. 2012).

Infektionen und erneute Impfungen werden an anderer Stelle in diesem Buch beschrieben, aber unabhängig von der Zeit seit der Transplantation sollten alle Präsentationen einer Infektion sehr gründlich untersucht und aggressiv behandelt werden. Die erneute Impfung sollte gemäß den allgemein anerkannten Leitlinien von Ljungman et al. (2009) eingeleitet werden.

Majhail et al. (2012) beschreiben elegant die allgemeine Nachsorge, die ein Transplantationspatient erhalten sollte, in systematischer Reihenfolge und dies lässt sich im klinischen Umfeld relativ einfach umsetzen. Unten finden Sie eine übersichtliche Anleitung. Die empfohlenen Screening-Leitlinien finden Sie in Tabelle 15.3, weitere Einzelheiten in der vollständigen Publikation.

15.5.3 Ophthalmologisches Screening

Das ophthalmologische Screening sollte nach 6 Monaten beginnen und jährlich zur Beurteilung auf Keratokonjunktivitis sicca, Katarakte und ischämische mikrovaskuläre Retinopathie fortgesetzt werden. Das Sicca-Syndrom (Kolpitis, trockene Haut und Xerostomie) tritt bei 10–40 % der Patienten auf.

15.5.4 Orale Untersuchung

Die Mundhöhle kann von einer chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD) betroffen sein und erfordert, selbst wenn keine cGvHD vorliegt, eine wiederholte Beurteilung ab 6 Monaten, insbesondere wenn Anzeichen von Xerostomie (Mundtrockenheit) vorhanden sind, da diese das Risiko für Karies erhöht. Eine gute Mundhygiene und Behandlung von Infektionen der Mundhöhle sollte sofort nach der Erkennung eingeleitet werden. Bei Patienten mit oraler cGvHD besteht ein erhöhtes Risiko eines sekundären oralen Plattenepithelkarzinoms, und die Patienten sollten sich dessen bewusst sein und auf Probleme aufmerksam machen.

15.5.5 Lungen-Screening

Atemprobleme umfassen Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS), idiopathisches Pneumonie-Syndrom (auch bekannt als interstitielle Pneumonitis), kryptogen organisierende Pneumonie (COP) und sinopulmonale Infektionen. Eine klinische Überprüfung nach 6 Monaten und jährlich mit körperlicher Untersuchung und Anamnese sollte durchgeführt werden. Eine Beratung hinsichtlich der Raucherentwöhnung ist äußerst wichtig. Wenn der Patient eine GvHD hat, können Lungenfunktionstests angebracht sein, bei Hinweisen auf eine Lungenbeteiligung ist Bildgebung wie etwa CT in In- und Expiration zum Air Trapping angezeigt, um ein BOS auszuschließen.

15.5.6 Kardiovaskuläre Untersuchungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind im Transplantations-Setting selten. Eine klinische Überprüfung nach 6 Monaten und jährlich mit kör-

perlicher Untersuchung, Blutdrucküberwachung und Anamnese sollte durchgeführt werden. Eine Beratung in Bezug auf einen gesunden Lebensstil, regelmäßige Bewegung, das Halten eines gesunden Körpergewichts, eine gesunde Ernährung und das Nichtrauchen sollte in der Klinik nochmals wiederholt werden und mit den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung übereinstimmen. Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie und Dyslipidämie können mit nichtmedikamentösen Interventionen behandelt werden, einige müssen aber möglicherweise behandelt werden, wenn dieser Ansatz nicht erfolgreich ist. Wenn Bedenken geäußert werden, können Untersuchungen mit EKG und ECHO und eine Überweisung an die Kardiologie erforderlich sein.

15.5.7 Leberkomplikationen

Leberfunktionstests werden bei den meisten klinischen Überprüfungen durchgeführt und helfen bei der Beurteilung auf beginnende GvHD. Bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen wie Hepatitis B oder C sollte die Viruslast mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) überwacht werden. Sie sollten zur Beratung bezüglich der fortlaufenden antiviralen Therapie an einen Hepatologen oder Virologen überwiesen werden. Das Ferritin im Serum sollte nach 1 Jahr gemessen werden. Bei erhöhten Werten sollte engmaschiger nachbeobachtet und eine Chelattherapie in Betracht gezogen werden.

15.5.8 Renale Überwachung

Nierenschädigungen treten nach erfolgter Transplantation häufig auf, da viele Medikamente nephrotoxisch sind, etwa Ciclosporin, Aminoglykoside, Aciclovir usw., und die Nierenfunktion sollte nach 6 Monaten und danach jährlich überprüft werden. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sollte eine Überweisung an die Nephrologie und eine Beurteilung mittels Nierenultraschall und/oder -biopsie in Betracht gezogen werden.

15.5.9 Beurteilung des Bewegungsapparates

Patienten mit GvHD und insbesondere jene, die systemische Steroide erhalten, können Proble-

me mit Muskelkraft, allgemeiner Schwäche und Funktionsverlust haben. Alle Patienten sollten bezüglich regelmäßiger täglicher körperlicher Aktivität beraten werden. Bei denjenigen, die eine GvHD entwickelt haben, sollte der Bewegungsumfang verschiedener Gelenke überprüft werden, um sklerotische Veränderungen zu erkennen. Zur aktiven Intervention erfolgt eine Überweisung an die Physiotherapie.

Osteoporose ist häufig, berichtet werden Inzidenzen von 25–50 % nach 18 Monaten (Majhail et al. 2012). Patienten mit andauernder GvHD, die langfristig Kortikosteroide benötigen, sind besonders gefährdet. DEXA-Scans sind ebenso angezeigt wie eine Beratung hinsichtlich Ernährung und Bewegung, um die Knochenmineraldichte und die Vorbeugung von Stürzen zu optimieren. Eine Supplementierung mit Vitamin D und Kalzium kann erforderlich sein.

15.5.10 Neurologische Beurteilung

Alle Patienten sollten jährlich auf Anzeichen und Symptome eines neurologischen Defizits untersucht werden, etwa Leukenzephalopathie, kognitive Beeinträchtigung oder Neurotoxizität als Folge der langfristigen Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren. Außerdem sollte Symptomen einer peripheren Neuropathie nachgegangen werden. Wenn bei einem Patienten während der Routineuntersuchung ein Defizit festgestellt wird, sollten Untersuchungen zur Nervenleitgeschwindigkeit oder eine MRT durchgeführt werden, je nach klinischem Befund. Eine ärztliche Überweisung an einen Neurologen kann angebracht sein.

15.5.11 Endokrine Überwachung

Endokrine Funktionsstörungen treten nach einer Stammzellentransplantation häufig auf. Schilddrüsenfunktionstests und Gonadentests werden nach 1 Jahr und dann jährlich empfohlen, gegebenenfalls ist ein Ersatz zu erwägen. Bis zu 25 % der Patienten, die eine Ganzkörperbestrahlung erhalten, haben eine Schilddrüsenfunktionsstörung (Majhail et al. 2012). Ausgeprägtes Gonadenversagen, das eine Hormonersatztherapie erfordert, tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern, da die Eierstöcke empfindlicher auf die Auswirkungen der Radiochemotherapie reagieren als die Hoden. Auf die sexuelle Funktionsstörung und Beurteilung der Sexualfunktion wird in diesem

Kapitel näher eingegangen. Sexuelle Funktionsstörungen sind häufig, werden aber in der Regel nicht im wahren Ausmaß berichtet und führen zu eingeschränkter Lebensqualität (LQ) und Beziehungsproblemen.

15.5.12 Screening auf Zweitkrebskrankungen

Alle Patienten sollten über das erhöhte Risiko für Zweitkrebskrankungen aufgeklärt und angewiesen werden, sich regelmäßig selbst zu untersuchen (Haut-, Brust- und Hodenuntersuchung) und Symptome umgehend zu melden. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung beträgt 5–6 Jahre nach der Therapie, wenngleich dieses Risiko ohne Plateau weiter ansteigt. Krebskrankungen aller Organe sind gut beschrieben, aber Haut, Mundhöhle, ZNS, Knochen, Schilddrüse und Bindegewebe sind häufiger. Bei Frauen, die eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben, sollte im Alter von 25 Jahren oder 8 Jahre nach der Bestrahlung, je nachdem, was später eintritt, spätestens jedoch im Alter von 40 Jahren, ein Brustscreening durchgeführt werden. Zervix-PAP-Abstriche sollten alle 1–3 Jahre (jährlich, wenn eine GvHD vorliegt) bei Frauen ab 21 Jahren oder innerhalb von 3 Jahren nach der ersten sexuellen Aktivität durchgeführt werden, je nachdem, was zuerst eintritt. Alle Patienten sollten eine Beratung hinsichtlich Sonnenexposition, Sonnenschutz, locker sitzender Kleidung und des Tragens von Hut und Sonnenbrille im Freien erhalten.

15.5.13 Psychologisches Screening

Psychologische Probleme können sich nach erfolgter Transplantation auf verschiedene Weise manifestieren. Ärzte müssen auf subtile Anzeichen achten und geeignete Überweisungen zwecks Intervention vornehmen. Depression, Angst, Ermüdung (Fatigue) und psychosexuelle Dysfunktion werden häufig beobachtet. Dies nimmt oft im Übergang von der frühen Transplantationserholung zur längerfristigen Nachsorge zu, wenn sich der Patient an die Veränderungen bezüglich Lebensstil, Berufstätigkeit und finanzieller Unabhängigkeit anpasst. Die Beziehungen zu Familie und Freunden können sich in belastender Weise verändern. Die Anwendung eines standardisierten Ansatzes für die psycho-

soziale Beurteilung mit validierten Instrumenten kann hilfreich sein, um Patienten mit psychosozialen Folgeerscheinungen Validierungs- und Diskussionsgespräche zu ermöglichen. Der Arzt sollte während der gesamten Nachsorge mit erhöhter Wachsamkeit auf frühe Anzeichen einer psychischen Belastung achten.

15.5.14 Fertilitätsprobleme

Die Fruchtbarkeit geht häufig durch hochdosierte Behandlungen verloren, jedoch nicht in allen Fällen. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten eingehend hinsichtlich eines geschützten Geschlechtsverkehrs beraten werden. Frauen, die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen, sollten zur Beratung und Überwachung an Fachärzte überwiesen werden.

15.5.15 Zusammenfassung

Es gibt kein Standardinstrument, das die Versorgung nach der Transplantation anleitet und für alle Patienten gilt, die sich einer Stammzellentransplantation unterzogen haben. Jeder Patient ist ein Individuum und daher muss ein individuell zugeschnittener Plan erstellt werden. Große Institutionen haben Leitlinien veröffentlicht, wie die LZNB-Richtlinien des Fred Hutchinson Cancer Research Center, die Langzeitüberlebensrichtlinien des National Marrow Donor Program Be The Match, den Livestrong Care Plan und den Passport for Cure, um nur einige zu nennen.

Die Schlüsselbotschaft ist, dass ein frühes standardisiertes Screening zu einer frühzeitigen Erkennung und Behandlung oder zu einer verstärkten Überwachung führt, auch wenn nicht vollständig erwiesen ist, dass dies zu besseren Ergebnissen führt. Es ist die Aufgabe aller Gesundheitsdienstleister, das Bewusstsein für potenzielle sekundäre Auswirkungen von Hochdosistherapien zu schärfen und eine adäquate und angemessene Versorgung der Überlebenden sicherzustellen. Patienten aktiv in ihre eigene Langzeitversorgung einzubinden, ist von größter Bedeutung. Wenn Patienten aktiv beteiligt sind, werden sie auf geringfügige Veränderungen achten und Screeningtermine wahrnehmen. Sie vergessen in ihrem eigenen Interesse seltener, dass sie bestimmte Nachuntersuchungen benötigen, wenn sie über die Bedeutung von Screening und

Tabelle 15.4 Screening-Leitlinien für das metabolische Syndrom (DeFilipp et al. 2016)

Screening-Leitlinien für metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Risikofaktoren für erwachsene und pädiatrische Patienten in der Allgemeinbevölkerung und HZT-Überlebende	
Erwachsene Allgemeinbevölkerung	Pädiatrische Allgemeinbevölkerung
<p>Erwachsene Allgemeinbevölkerung (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/)</p> <p>Beurteilung von Gewicht, Größe und BMI bei allen Erwachsenen (kein bestimmtes Screening-Intervall)</p>	<p>Erwachsene Langzeit-HZT-Überlebende Majhaail et al. Keine spezifischen Empfehlungen</p>
<p>Dyslipidämie</p> <p>Bei Personen mit erhöhtem Risiko für koronare Herzkrankung sollten die Beurteilungen im Alter von 20 Jahren beginnen.</p> <p>Das Screening-Intervall sollte kürzer sein bei Personen, die annähernd therapiebedürftige Lipidwerte haben, und länger bei jenen, die kein erhöhtes Risiko aufweisen und wiederholt normale Lipidwerte haben</p>	<p>Pädiatrische Langzeit-HZT-Überlebende Pulsipher et al. Jährliche Beurteilung von Gewicht, Größe und BMI</p> <p>Lipidprofil zwischen 9 und 11 Jahren oder früher, laut Familienanamnese</p> <p>Lipidprofil mindestens alle 5 Jahre; falls auffällig, jährlich untersuchen</p>
<p>Blutdruck</p> <p>Blutdruckmessung alle 3–5 Jahre bei Erwachsenen im Alter von 18–39 Jahren mit normalem Blutdruck (< 130/85 mmHg), bei denen keine anderen Risikofaktoren vorliegen</p> <p>Blutdruckmessung jährlich bei Erwachsenen ab 40 Jahren und bei jenen, die ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck haben (Blutdruck 130 bis 139/85 bis 89 mmHg, Übergewichtigen oder Adipösen sowie Afroamerikanern)</p>	<p>Blutdruck Messung jährlich nach dem Alter von 3 Jahren, Bewertung nach Alter/Geschlecht/Größe</p> <p>Blutdruckmessung mindestens alle 2 Jahre</p> <p>Das Screening sollte immer im Alter von 20 Jahren beginnen bei erhöhtem Risiko (Raucher, DM, HT, BMI ≥ 30 kg/m² und Herzkrankung vor dem 50. Lebensjahr bei männlichen Verwandten oder vor dem 60. Lebensjahr bei weiblichen Verwandten)</p> <p>Blutdruckmessung mindestens alle 2 Jahre</p>
<p>Hyperglykämie</p> <p>Screening auf abnorme Blutzuckerwerte (HbA1C, Nüchternplasmaglukose oder oraler Glukosetoleranztest) alle 3 Jahre bei Erwachsenen im Alter von 40–70 Jahren, die übergewichtig oder adipös sind</p>	<p>Blutdruck Messung bei jedem Besuchstermin und mindestens jährlich</p> <p>Nüchternplasmaglukose alle 2 Jahre ab 10 Jahren bei übergewichtigen Kindern mit anderen Risikofaktoren</p> <p>Nüchternplasmaglukose mindestens alle 5 Jahre; falls auffällig, jährlich untersuchen</p>

Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier: *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(8), 1493–1503; doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.007, Copyright 2016

Nachdruck mit Genehmigung der Nature Publishing Group: *Bone Marrow Transplantation*, 52 (2), 173–182; doi: 10.1038/bmt.2016.203, Copyright 2016.

BMI Body-Mass-Index, *DM* Diabetes mellitus, *HbA1C* Hämoglobin A1C, *HZT* hämatopoetische Zelltransplantation, *HT* Hypertonie

Überwachung in der Spätfolgen-Einrichtung aufgeklärt werden.

Ein schriftlicher Versorgungsplan oder eine Zusammenfassung der Behandlung, die die Chemotherapien, Bestrahlung und aufgetretenen Nebenwirkungen neben zukünftigen Terminen für das Screening aufführt, ist ideal und kann auf jedem der oben genannten veröffentlichten Materialien basieren. Klären Sie den Patienten und seine Familie darüber auf, was wann zu erwarten ist, binden sie ihn aktiv in seine eigene Versorgung nach erfolgter Transplantation ein und bieten Sie ihm fortlaufende Unterstützung an, mit der er die bevorstehenden, potenziell stürmischen Zeiten bewältigen kann.

15.6 Metabolisches Syndrom

Neben den vertrauteren Post-HSZT-Folgeerscheinungen ist auch das metabolische Syndrom (MetS) als Kombination kardiovaskulärer Risikofaktoren, die das Risiko für eine kardiovaskulöse Erkrankung, für Diabetes mellitus und die Gesamtmortalität erhöhen, besonders zu beachten. Das metabolische Syndrom (MetS) wird in der Regel definiert als eine Kombination von fünf Faktoren: (1) Hyperglykämie, (2) Hypertriglyzeridämie, (3) niedrigem HDL(High-density Lipoprotein)-Cholesterin, (4) Hypertonie, (5) Adipositas (gemessen anhand des hohen Taillenumfangs) [International Diabetes Federation, Alberti KGMM, et al. Alberti et al. 2009]. HSZT-Langzeitüberlebende haben ein erhebliches Risiko für die Entwicklung von MetS und einer kardiovaskulären Erkrankung in der Folge.

Tatsächlich ergab eine multizentrische, nichtinterventionelle Querschnittsstudie der EBMT mit 453 erwachsenen HSZT-Patienten, die mindestens 2 Jahre nach der Transplantation überlebten und an einer routinemäßigen HSZT-Nachsorge und/oder an Spätfolge-Sprechstunden in 9 Zentren teilnahmen (Greenfield et al. 2021), dass die Gesamtprävalenz von MetS bei 37,5 % lag und bei Patienten im Alter von > 50 Jahren in der Nachsorge auf 53 % anstieg. In dieser Studie wurden keine Unterschiede in den MetS-Raten von Überlebenden einer autologen und einer allogenen HZT beobachtet, auch kein Zusammenhang zu Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) oder aktueller immunsuppressiver Therapie. Kardiovaskuläre Ereignissen (cardiovascular events,

CVE; definiert als apoplektischer Insult, koronare Herzerkrankung oder periphere Gefäßerkrankung) traten bei Patienten mit MetS signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne MetS (26,7 % gegenüber 9 %, $p < 0,001$; OR 3,69; 95%-KI 2,09–6,54; $p < 0,001$), und wie erwartet waren MetS und CVE altersbezogen.

Es wurde eine Reihe von Empfehlungen (Tabelle 15.4) entwickelt (DeFilipp et al. 2016), die Ärzten helfen sollen, Screening und präventive Behandlungen für MetS und kardiovaskuläre Erkrankungen für HSZT-Empfänger anzubieten. Darüber hinaus sollten alle HSZT-Überlebenden über die Risiken von MetS aufgeklärt und ermutigt werden, sich dem empfohlenen Screening basierend auf ihrer Prädisposition und den fortwährenden Risikofaktoren zu unterziehen.

15.7 Adhärenz in der Langzeitnachsorge

Adhärenzprobleme sind bei HSZT-Überlebenden häufig. Adhärenz bezeichnet das Ausmaß, in dem Überlebende die medizinischen Empfehlungen befolgen. Adhärenz bezieht sich nicht ausschließlich auf Medikamente, sie umfasst alle gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen, die von medizinischen Fachkräften empfohlen werden (Eeltink und Kisch 2021).

Ursachen für Nichtadhärenz liegen oft außerhalb der Kontrolle des Patienten, da ungesunde Verhaltensweisen von mehreren Faktoren wechselseitig beeinflusst werden. Zu den in der Literatur zitierten zählen die körperlichen Beschwerden, Missverständnisse und Unsicherheiten des Patienten über den Nutzen der Medikation oder der Überwachung, schlechte Kommunikation der Diagnose und des Behandlungsschemas und unzureichende Informationen über die Krankheit im Allgemeinen und die sekundären Auswirkungen der Erkrankung und deren Behandlung im Besonderen.

Fünf Faktoren der Adhärenz (WHO 2003):

1. Gesundheitssystem
2. Sozioökonomisch
3. Verfassung des Patienten
4. Therapie
5. Patient

1. Gesundheitssystem

Eine partnerschaftliche Beziehung zwischen Patient, Angehörigen und dem behandelnden Arzt verbessert die Adhärenz (Russmann et al. 2010). Unzureichende und inadäquate Arzt-/Patienten-/Familiengespräche, Beziehungen, Vertrauen und gegenseitige Informationen werden als eine der wichtigsten Ursachen für die fehlende Therapietreue genannt.

Mangelnde Patientenaufklärung hinsichtlich des Nutzens und der Risiken der Medikation, der Nebenwirkungen und der korrekten Dosierung kann zu einer verminderten Lebensqualität, häufigeren Arztkonsultationen und möglichen erneuten Hospitalisierungen führen. Alle Beteiligten des Behandlungsteams müssen sich bewusst sein, welchen Stellenwert das Thema Adhärenz über die Medikamententreue hinaus in der Behandlung hat und wie sie mit Patienten und deren Angehörigen das Gespräch darüber suchen und gemeinsam Strategien entwickeln.

2. Sozioökonomisch

Ein Hindernis für die Adhärenz kann ein Mangel an Ressourcen sein, und zwar sowohl in Bezug auf die finanziellen Mittel des Patienten als auch in Bezug auf die klinischen Kenntnisse und das Fachwissen sowie die verfügbaren medizinischen Einrichtungen.

Die wirtschaftlichen Kosten von Krebs spielen eine signifikante Rolle bei der Adhärenz. Viele Patienten müssen erhebliche Entfernungen zurücklegen, um Zugang zur Behandlung oder Versorgung zu erhalten, und zwar zu erheblichen persönlichen Kosten. Darüber hinaus können die Mehrzahl der Patienten und viele ihrer Betreuer während und für viele Monate nach der Behandlung nicht arbeiten, was zu einem Einkommensverlust und einem Mangel an finanzieller Stabilität führt.

Die Verfügbarkeit sozialer Unterstützungsdienste ist ein weiterer wichtiger Faktor, insbesondere bei Patienten, die mit der Vielzahl dringender Bedürfnisse überfordert sind.

3. Verfassung des Patienten

Ausgeprägte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Verstopfung und Müdigkeit spielen eine wichtige Rolle für die Fähigkeit einer Person, mit der Medikation umzugehen und einen Behandlungsplan einigmaßen zuverlässig umzusetzen. Eine hohe

Symptomlast oder andere körperliche Erkrankungen wirken sich ähnlich auf die Teilnahme und die Fähigkeit aus, gesunde Verhaltensstrategien zu übernehmen.

Krankheitsprogression und schlechter werdende Gesundheit können die körperliche Fähigkeit, die Behandlung durchzuführen, und auch die Bereitschaft, die Behandlung fortzusetzen, beeinträchtigen.

4. Behandlung

Behandlungsbezogene Faktoren beziehen sich auf das Behandlungsschema und die Medikamenteneinnahme nach Plan. Eine optimale Adhärenz erfordert Präzision und Konzentration sowie die Fähigkeit, spezifische Anweisungen bezüglich des Zeitpunkts der Verabreichung zu befolgen. Häufig wird eine sorgfältige Planung des täglichen Behandlungsprogramms die Fähigkeit des Patienten erhöhen, den Behandlungsplan genau zu befolgen.

Medikamentenhäufigkeit, Geruch, Nebenwirkungen und frühere Erfahrungen mit der Therapie können die Adhärenz beeinflussen und behindern (Lee et al. 1992).

5. Patient

Wichtig sind die Einstellung des Patienten zu seiner Krankheit und Behandlung. Ihr Unterstützungsnetzwerk, ihre Ressourcen, ihr Wissen über die Krankheit, ihre Überzeugungen und Erwartungen bezüglich Gesundheit sind entscheidend dafür, in welchem Maß sie in der Lage sein werden, dem Behandlungsplan zu folgen.

Psychische Belastung oder andere psychologische Faktoren können ebenfalls eine Ursache sein, die oft eine professionelle Intervention und Unterstützung erfordert.

Bei vielen ist der Grund für schlechte Adhärenz oder Teilnahme einfach das fehlende Wissen um die Bedeutung einer regelmäßigen Behandlung oder Beurteilung. Andere befürchten, dass die jährlichen Kontrolluntersuchungen Unheilvolles aufdecken werden, das sie lieber ignorieren würden.

15.8 Immunisierungen nach Stammzellentransplantation

Stammzellentransplantations- und CAR-T-Empfänger verlieren innerhalb von Wochen ihre vorbestehende Immunität gegen durch Impfung

Tabelle 15.5 ECIL-7-Empfehlungen zur Impfung von Empfängern von hämatopoetischen Stammzellentransplantationen mit inaktivierten Impfstoffen Seite 202

	Empfehlung (und Klasse) bei allogener HSZT	Empfehlung und Klasse bei autologer HSZT	Pädiatrische Besonderheiten
PCV13*	Ab 3 Monaten nach der Transplantation werden drei Dosen PCV13 (oder nachfolgende Konjugatimpfstoffe mit breiterem Spektrum) im Abstand von 1 Monat empfohlen (A I); bei chronischer GvHD wird unter Berücksichtigung des geringen Ansprechens auf PPSV23 eine zusätzliche Dosis PCV anstelle einer Dosis PPSV23 6 Monate nach Verabreichung der dritten Dosis PCV empfohlen (B II u)	Gleicher anfänglicher Zeitplan wie bei der allogenen HSZT; drei Dosen PCV13, verabreicht ab 3 Monate nach der Transplantation im Abstand von 1 Monat (A I)	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen; Kinder nach Transplantation sprechen in der Regel ähnlich an wie gesunde Kinder; ²² und sprechen besser an als Erwachsene, entwickeln aber oft Impflieber und lokale Reaktionen ²³
PPSV23*	Wenn der Patient keine chronische GvHD hat, die Immunsuppressiva erfordert, wird 12 Monate nach dem Verfahren eine Dosis PPSV23 empfohlen, nicht früher als 8 Wochen nach dem letzten PCV (B I)	Eine Dosis PPSV23 12 Monate nach der Transplantation und nicht früher als 8 Wochen nach dem letzten PCV (B I)	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen
Hib-Impfstoff*	Ab 3 Monaten nach der Transplantation werden drei Dosen im Abstand von 1 Monat empfohlen (B II r); keine Präferenz für die Art des Impfstoffs (konjugiert mit Tetanus-Protein oder Diphtherie-Protein). Um die Gesamtdosis der Impfstoffdosen zu verringern, können alternativ drei Dosen eines kombinierten Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Hib-Impfstoffs ab 6 Monate nach der Transplantation verabreicht werden (B II r)	Gleiche Empfehlung und Klasse wie bei allogener HSZT	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen; Kinder sprechen normalerweise besser an als Erwachsene ⁶
Meningokokken-Impfstoffe*	Ab 6 Monate nach der Transplantation mindestens zwei Dosen eines monovalenten oder tetravalenten C-Impfstoffs (B II u) und eines Meningokokken-B-Impfstoffs (B III) gemäß den landesspezifischen Empfehlungen für ein bestimmtes Alter und insbesondere für Risikogruppen wie Studenten, die auf dem Campus leben, Reisende oder Soldaten	Gleiche Empfehlung und Klasse wie bei allogener HSZT	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen; Kinder und Jugendliche sind die wichtigste Risikopopulation
Tetanus-Diphtherie-Impfstoff*	Ab 6 Monate nach der Transplantation sollten drei Dosen im Abstand von 1–2 Monaten (B II u) verabreicht werden; DT-Impfstoffe sollten Td-Impfstoffen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (C III) vorgezogen werden; Auffrischimpfungen sollten gemäß den Empfehlungen des Landes verabreicht werden	Gleiche Empfehlung und Klasse wie bei allogener HSZT	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen; Kinder und Jugendliche sind die wichtigste Risikopopulation
Azellulärer Pertussis-Impfstoff*	Die Zugabe von Pertussis-Toxoid zum Diphtherie-Tetanus-Impfstoff, drei Dosen im Abstand von 1–2 Monaten, sollte in Betracht gezogen werden (C III); obwohl es keine spezifische Studie mit DTaP bei erwachsenen HSZT-Empfängern gibt, sollte angesichts des schlechten Ansprechens auf Tdap DTaP mit einer höheren Dosis Pertussis-Toxoid sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen bevorzugt werden (C III)	Gleiche Empfehlung und Klasse wie bei allogener HSZT	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen; zuvor ungeimpfte HSZT-Kinder sollten so bald wie möglich geimpft werden; Kinder scheinen besser anzusprechen als Erwachsene
Inaktivierter Pertussis-Impfstoff IIV†	Ab 6 Monate nach der Transplantation sollte zu Beginn der Grippezeit jährlich eine saisonale IIV-Dosis verabreicht werden, nach den ersten Jahren nach der Transplantation und mindestens 6 Monate nach Absetzen jeglicher Immunsuppressiva und solange der Patient als abwegeschwächt gilt (A II r) oder lebenslang (B II r); eine zweite Dosis, die 3–4 Wochen nach der ersten verabreicht wird, könnte bei Patienten mit schwerer GvHD oder niedrigen Lymphozytenzahlen in Betracht gezogen werden (B II r); bei einem Ausbruch in der Gemeinschaft kann IIV 3 Monate nach der Transplantation verabreicht werden, in diesem Fall ist wahrscheinlich eine zweite Dosis, die 3–4 Wochen später verabreicht wird, von Nutzen (B II r)	Ab 6 Monaten; jährlich saisonales IIV, 1 Dosis, zu Beginn der Grippezeit, mindestens solange der Patient als abwegeschwächt gilt (B II r); bei einem Ausbruch in der Gemeinschaft kann IIV 3 Monate nach der Transplantation verabreicht werden; in diesem Fall ist wahrscheinlich eine zweite Dosis, die 3–4 Wochen später verabreicht wird, von Nutzen (B II r)	Kinder im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren, die IIV zum ersten Mal nach der Transplantation erhalten, sollten mindestens 4 Wochen nach der ersten Dosis (B II t) eine zweite Dosis erhalten; bei Kindern über 9 Jahren könnte eine zweite Dosis des Impfstoffs nach 3–4 Wochen bei Patienten mit schwerer GvHD oder niedriger Lymphozytenzahl in Betracht gezogen werden (B II r)
IPV	Von 6 bis 12 Monate: Es wird empfohlen, drei Dosen IPV in Abständen von 1–2 Monaten zu verabreichen (B II u); Auffrischimpfungen sollten gemäß den Empfehlungen des Landes verabreicht werden	Gleiche Empfehlung und Klasse wie bei allogener HSZT	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Schema empfohlen; Kinder sprechen normalerweise besser an als Erwachsene; aufgrund eines höheren Risikos für den Verlust der Polio-Immunität in den Jahren nach der ersten Impfung bei Patienten, die vor dem 10. Lebensjahr transplantiert wurden, empfehlen wir jedoch eine regelmäßige Beurteilung der Polio-Antikörpertiter, um die anhaltende Immunität zu beurteilen und Auffrischimpfungen in Betracht zu ziehen
HBV-Impfstoff*	Vor der Transplantation sollten Patienten, die in allen HBV-Markern negativ sind und die ein Transplantat von einem anti-HBc-positiven Spender erhalten, nach Möglichkeit geimpft werden (B III) und könnten zusätzlich Anti-HBV-Immunglobuline erhalten; 6 Monate nach der Transplantation sollten Patienten, die vor der Transplantation HBV-negativ waren, und Patienten, die vor der Transplantation geimpft wurden, aber nach 6 Monaten ihre Immunität verloren, geimpft werden (6–12 Monate nach der Transplantation sollten 3 Dosen verabreicht werden im Abstand von 0, 1 und 6 Monaten). (B II t); bei Patienten, die vor der HSZT mit HBV infiziert waren (HBsAg-negativ und Anti-HBc-positiv), sollten regelmäßig die HBs-Antikörpertiter bestimmt werden und, wenn diese unter der Schutzzgrenze liegen, eine Impfung erfolgen (B III); wenn die HBs-Antikörpertiter 1–2 Monate nach der ersten Serie von drei Impfstoffdosen < 10 mIE/ml betragen, sollte eine zusätzliche Serie von drei Dosen in Betracht gezogen werden	6 Monate nach der Transplantation: Patienten, die vor der Transplantation HBV-negativ waren, und Patienten, die vor der Transplantation geimpft wurden, aber ihre Immunität nach 6 Monaten verloren hatten, sollten je nach Landesempfehlung und Alter geimpft werden (6–12 Monate nach der Transplantation sollten 3 Dosen im Abstand von 0, 1 und 6 Monaten verabreicht werden) (B II t); bei Patienten, die vor der HSZT mit HBV infiziert waren (HBsAg-negativ und Anti-HBc-positiv), sollten die HBs-Antikörpertiter regelmäßig bestimmt werden und, wenn sie unter der Schutzzgrenze liegen, eine Impfung erfolgen (B III); wenn die Anti-HBs-Titer 1–2 Monate nach der ersten Serie von drei Impfstoffdosen < 10 mIE/ml sind, sollte eine weitere Serie von drei Dosen in Betracht gezogen werden	Für Kinder und Erwachsene wird dasselbe Impfschema empfohlen, mit der Ausnahme, dass Kinder eine pädiatrische Standarddosis (10 µg) des Impfstoffs und Jugendliche 20 µg des Impfstoffs gemäß der Fachinformation des jeweiligen Impfstoffs erhalten sollten
HBV-Impfstoff*	6–12 Monate nach der Transplantation sollten die Empfehlungen des jeweiligen Landes für die Allgemeinbevölkerung befolgt werden (B II u)	Gleiche Empfehlung und Klasse wie bei allogener HSZT	Befolgen Sie die Altersempfehlungen für die allgemeine Bevölkerung im jeweiligen Land

aP = azellulärer Impfstoff. GvHD = Graft-versus-Host-Erkrankung. HSZT = hämatopoetische Stammzellentransplantation. PCV13 = 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff. PPSV23 = 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. IPV = humane Papillomavirus. IPV = inaktivierter Poliovirus-Impfstoff. HBV = Hepatitis-B-Virus. Hib = Haemophilus influenzae Typ B. IIV = inaktivierter Influenza-Impfstoff. DT-Impfstoffe = Diphtherie-Tetanus-Impfstoffe, die hochdosiertes Diphtherie-Toxoid enthalten. Td-Impfstoffe = Diphtherie-Tetanus-Impfstoffe mit niedrig dosiertem Diphtherie-Toxoid. *Leitlinie auf der Grundlage von Laborendpunkten vorgeschlagen. †Leitlinie auf der Grundlage klinischer Endpunkte vorgeschlagen. Zum Klassifizierungssystem der evidenzbasierten Medizin (A I, A II, B I, B III, B II u, B II t, B II r, C II) siehe Anhang.

vermeidbare Krankheiten und haben ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität (Kamboj und Shah 2019). Daher sollten alle Stammzellentransplantations- und CAR-T-Empfänger routinemäßig erneut geimpft werden, sobald sich die T- und B-Zell-Immunität ausreichend erholt hat.

Die Tabellen 15.5 und 15.6 beschreiben die aktualisierten ECIL-Richtlinien 2017 zur Impfung von Empfängern von hämatopoetischen Stammzellentransplantationen (Cordonnier et al. 2019). Bei Patienten, die eine Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) entwickeln, ist es wahrschein-

Tabelle 15.6 ECIL-7-Empfehlungen zur Impfung von Empfängern von hämatopoetischen Stammzellentransplantationen mit attenuierten Lebendimpfstoffen Seite 206

	Empfehlung (und Klasse) bei allogener HSZT	Empfehlung und Klasse für autologe HSZT	Pädiatrische Besonderheiten
LAVV [†]	LAVV darf nicht angewendet werden bei HSZT-Empfängern mit aktiver GvHD, einem Rezidiv der Grunderkrankung, oder laufender Immunsuppression (D III); mindestens 24 Monate nach der Transplantation kann bei VZV-seronegativen erwachsenen Patienten ohne GvHD, ohne laufende Immunsuppression, ohne Rezidiv der Grunderkrankung und ohne Behandlung mit Immunglobulinen in den vorangegangenen Monaten eine LAVV-Dosis in Betracht gezogen werden [‡] (B II r); Die zusätzliche Gabe einer zweiten Dosis bei Erwachsenen könnte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die vor der HSZT seronegativ waren oder keine VZV-Infektion in der Vorgeschichte hatten	Gleiche Empfehlung wie nach allogener HSZT	Zwei Dosen (anstatt einer Dosis bei Erwachsenen) LAVV können bei Kindern in Betracht gezogen werden, die die gleichen Kriterien wie Erwachsene erfüllen (B II r); produktspezifische Empfehlungen sollten für die Zeit zwischen der Verabreichung der beiden Dosen befolgt werden
Zoster-LAVT [†]	Nicht empfohlen (D III)	Nicht empfohlen (D III)	Nicht empfohlen (D III)
MMR [§]	Ab 24 Monaten nach HSZT sollten bei den Empfängern die MMR-Antikörpertiter bestimmt werden (B II u); Impfung sollte nur bei Patienten ohne GvHD, ohne Immunsuppression, ohne Rezidiv der Grunderkrankung und ohne Behandlung mit Immunglobulinen in den vergangenen Monaten in Betracht gezogen werden; Masern-seronegative Patienten sollten eine Dosis MMR erhalten (B II u); Röteln-seronegative HSZT-Empfängerinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Dosis MMR mit den gleichen Auflagen erhalten (C II u); bei einem Masernausbruch könnte eine MMR-Impfung 12 Monate nach der Transplantation bei Patienten mit niedriggradiger Immunsuppression in Betracht gezogen werden (C III)	Gleiche Empfehlung wie nach allogener HSZT	Aufgrund eines geringeren Ansprechens bei Kindern sollten zwei Dosen – statt einer bei Erwachsenen – bei Kindern im Abstand von mindestens 4 Wochen in Betracht gezogen werden
Gelbfieber [§]	Der Gelbfieberimpfstoff sollte mit Vorsicht und nur an Patienten ohne aktive GvHD und ohne immunsuppressive Medikation verabreicht werden, und nur dann, wenn der Patient weniger (D III) oder mehr als 24 Monate (C III) nach dem Verfahren eine Reise in das endemische Gebiet nicht vermeiden kann	Gelbfieberimpfstoff sollte vorsichtig in Betracht gezogen werden, wenn der Patient weniger (D III) oder mehr als 24 Monate (C III) nach dem Verfahren eine Reise in das endemische Gebiet nicht vermeiden kann	Wenngleich es keine Daten für Kinder gibt, wird für Kinder und Erwachsene dasselbe Schema empfohlen

HSZT = hämatopoetische Stammzellentransplantation. LAVV = attenuierter Varizellen-Lebendimpfstoff. LAV = attenuierter Lebendimpfstoff. GvHD = Graft-versus-Host-Erkrankung. VZV = Varizella-Zoster-Virus. MMR = Masern-Mumps-Röteln. *Leitlinie auf der Grundlage von Laborendpunkten vorgeschlagen. †Es dürfen keine LAV angewendet werden, solange der Patient als schwer abwehrgeschwächt gilt. ‡Das Intervall zwischen der letzten Immunglobulin-Verabreichung und der Verabreichung eines attenuierten Varizellen- oder MMR-Lebendimpfstoffs sollte mindestens 3 Monate betragen, idealerweise zwischen 8 und 11 Monaten. Zum Klassifizierungssystem der evidenzbasierten Medizin (B II u, B II r, C II u, C III, D III) siehe Anhang. §Leitlinie auf Grundlage klinischer Endpunkte vorgeschlagen.

lich, dass Immunfunktion und Schutz zur Gänze verloren gehen. Cordonnier et al. (2019) erkennen die Schwierigkeit eines höheren Infektionsrisikos und den Schutz, den Impfstoffe bieten, aber auch, dass Impfstoffe möglicherweise nicht wirksam sind, wenn sie bei dieser Patientengruppe zu früh angewendet werden. Es liegen nur wenige Daten vor und die Empfehlung ist, den gleichen Impfplan einzuhalten, aber die Antikörperspiegel vor und nach der Impfung zu bestimmen, um den erreichten Schutz und die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen festzustellen.

Familienmitglieder sollten weiterhin alle ihre routinemäßigen Impfungen erhalten, um eine Infektionsübertragung auf den Patienten zu vermeiden (Cordonnier et al. 2019).

15.8.1 Überlegungen zu CAR-T

Im Jahr 2019 wurden von EBMT und JACIE Best-Practice-Empfehlungen für Erwachsene und Kinder verfasst, die sich einer CAR-T-Zelltherapie unterziehen. Die Leitlinien wurden 2021 aktualisiert und sind derzeit in Druck. Zur

erneuten Impfung dieser Patientengruppe sind noch nicht alle Fragen vollständig geklärt. Es besteht Konsens darüber, dass Impfungen eventuell einen Nutzen bringen und wie bei Transplantationspatienten erfolgen, aber im Einklang mit nationalen Standards und dem individuellen Patientenrisiko stehen sollten (Yakoub-Agha et al. 2019).

15.8.2 COVID-19

Die Richtlinien für Patienten nach erfolgter Transplantation und CAR-T können je nach Land variieren. Bitte befolgen Sie die nationalen Richtlinien. Die von BSBMTCT unterstützte Empfehlung des Joint Committee on Vaccination and Immunisation für das Vereinigte Königreich besagt, dass Patienten, die vor CAR-T oder Transplantation geimpft wurden, erneut eine Grundimmunisierung in 3 Dosen erhalten sollten. Dies sollte im Zeitraum von 2 bis 6 Monate nach der Transplantation und 3 bis 6 Monate nach CAR-T erfolgen. Den Impfplan finden Sie unter: <https://www.gov.uk/government/publica->

tions/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-third-primary-dose-vaccination

Patienten, die eine Auffrischungsdosis erhalten sollten, werden weiter als 24 Monate sein und hatten zum Zeitpunkt ihrer ersten oder zweiten Dosis keine Immunsuppression und keine GvHD. Vollständige Richtlinie unter:

<https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>

15.9 Sterbebegleitung im Umfeld der hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT)

15.9.1 Hintergrund

Die Schriften von Viktor Frankl (Frank 1947) und Martin Heidegger (1962) erinnern uns daran, dass der Tod nicht vom Leben abgetrennt werden kann, dass der Tod zum Leben dazugehört. Durch die Anerkennung dieser Realität kann jeder einzelne an jedem Tag das Leben wählen und Entscheidungen treffen, die für ihn wichtig sind. Für viele Pflegefachpersonen, die auf dem Gebiet der HSZT arbeiten, ist diese Erinnerung, ein lohnendes Leben zu führen, möglicherweise mit einer treibenden Kraft, pflegerisch tätig zu sein und sich weiterhin mit der personenzentrierten Versorgung zu beschäftigen (McCormack 2020). Bei all den großen Fortschritten in der HSZT, den steigenden Heilungsraten, der längeren Lebenserwartung und dem besseren Management von Toxizitäten, bleibt die Tatsache bestehen, dass einige Menschen an ihrer fortschreitenden Erkrankung und/oder behandlungsbedingten Faktoren sterben werden.

Während die Mehrzahl der Patienten nach Hause zurückkehren wird, um ihr Leben weiterzuleben, können einige der in diesem Umfeld betreuten Erwachsenen und Kinder innerhalb des Krankenhauses oder der Transplantationsstation versterben oder nach Hause entlassen werden, um zu sterben. Im hochklinischen und technischen Umfeld der HSZT kann diese Tatsache manchmal übersehen und vermieden werden, sodass sich der Patient und die Familie verlassen und allein fühlen (Quinn 2020, Randall & Downie 2006). In einer Studie, in der die Erfahrung eines

Lebens mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung untersucht wurde, sagten einige Teilnehmer, sie fühlten sich mit ihrer fortgeschrittenen Erkrankung missverstanden und allein gelassen. Ein großer Teil ihres Leidens entstand aus der Interpretation ihrer persönlichen Belastung, die für andere nicht leicht sichtbar war. Viele Teilnehmer hatten das Gefühl, dass die Menschen nicht vollständig verstanden, was sie durchmachten, wodurch sie sich letztendlich allein fühlten (Quinn 2020).

Trotz dieser Herausforderungen kann die Sterbebegleitung jedoch durch einige einfache Maßnahmen und Ansätze verbessert werden (Stevens et al. 2009, Randall und Downie 2006). Jedes Mitglied des HSZT-Teams (klinisch und nicht-klinisch), das den Patienten und seine Familie oft über einen längeren Zeitraum kennengelernt hat, wird eingeladen, seine wichtige Rolle bei der Unterstützung der Patienten und ihrer Familien zu dieser entscheidenden Zeit in ihrem Leben zu erkennen und entsprechend zu reagieren. Wenn eine kurative Behandlung nicht mehr möglich ist und sich der Fokus zunehmend auf Palliativpflege und das Management der Symptome richtet, ist die vertrauensvolle Beziehung zwischen dem Patienten, der Familie und dem HSZT-Team von entscheidender Bedeutung.

15.9.2 Sterbebegleitung

Die Versorgung am Lebensende und die Versorgung der Sterbenden sind definiert als Versorgung, die allen Menschen mit fortgeschrittener, progressiver, unheilbarer Erkrankung hilft, bis zum Tag ihres Todes so gut wie möglich zu leben (World Health Organisation 2020). Leider fällt es vielen Beschäftigten des Gesundheitswesens in HSZT-Einrichtungen schwer, über die Realität des Sterbens zu sprechen, weil sie nicht über die erforderlichen Kenntnisse und Fähigkeiten verfügen, ausweichen, Angst haben, den Patienten und sich selbst aufzuregen, und weil das Sterben zu sehr von der Medizin dominiert wird (Quinn 2022). In Wirklichkeit erfordert die Versorgung von Menschen, die sich im HSZT-Umfeld dem Ende ihres Lebens nähern, eine Kombination aus klinischen und menschlichen Fähigkeiten, die auf Sensibilität und Demut aufbauen, verbunden mit gutem Symptommanagement, zentralen Werten der pflegerischen Betreuung und Praxis (Quinn 2022).

Wichtige und heikle Gespräche über die Tatsache, dass die Behandlung nicht mehr wirkt, und darüber, was der Patient und seine Familie sich wünschen, wenn das Lebensende naht, müssen geführt werden. Die Vermeidung solcher Gespräche ist auch durch das Leben in einer Gesellschaft bedingt, die dazu neigt, dieses sensible Thema auszuklammern, sowie durch die Tatsache, dass die Realität des Todes uns alle berührt (Elias 1985). Die folgenden Grundsätze einer guten Versorgung am Lebensende oder einer persönlichen Verpflichtung gegenüber denjenigen, die sich dem Ende ihres Lebens nähern, sollten im HSZT-Umfeld wohl erwogen werden:

Ein Versprechen für die Menschen, die sich dem Ende ihres Lebens nähern.

- Wenn Sie sich auf Ihr Lebensende zubewegen, werden wir ehrlich zu Ihnen sein und Sie und Ihre Familie einfühlsam unterstützen, um sicherzustellen, dass Ihre Bedürfnisse und Wünsche erfüllt werden und Sie an dem von Ihnen bevorzugten Ort der Pflege sterben können.
- Wenn Sie sich dem Ende Ihres Lebens nähern, bieten wir Ihnen die Möglichkeit der Mitsprache in Ihrer Versorgungsplanung. Diese wird eine Beurteilung Ihrer Bedürfnisse und Präferenzen und vereinbarte Maßnahmen umfassen, die diese Entscheidungen widerspiegeln.
- Wir werden danach trachten sicherzustellen, dass Sie und Ihre Familie zu jeder Tages- und Nachtzeit eine hervorragende Versorgung gemäß Ihren Wünschen erhalten. Wir werden mit unseren Gemeinschaftspartnern zusammenarbeiten, um dies zu gewährleisten.
- Wir bieten Ihnen eine personalisierte Versorgung, basierend auf Ihren Wünschen und Bedürfnissen. Dazu gehört auch die Erfüllung Ihrer körperlichen, sozialen, emotionalen, spirituellen und religiösen Bedürfnisse.

Tabelle 15.7 Die Kunst der Beurteilung (Quinn 2022)

Auf die Person achten und ihre Prioritäten hören
Über das Symptom hinaus daran denken, wie es sich auf die Person auswirkt Zeit schaffen und präsent sein
Mit der Person und der Familie einen Pflegeplan erstellen
Kompetente Fürsorglichkeit („Skilled Companionship“) ^a
Intervenieren und Prüfen zur Überwachung der Symptomunterstützung und des Symptom-Managements

^aDie kompetente Fürsorglichkeit wurde von Alastair Campbell (1984) als die Fähigkeit beschrieben, unsere klinischen Fähigkeiten als Pflegefachpersonen und Ärzte und unsere Menschlichkeit einzusetzen, um eine Person zu unterstützen, während sie sich bemüht, mit der Realität des Lebens mit fortgeschrittener Erkrankung fertig zu werden

Tabelle 15.8 Grundsätze der palliativen/unterstützenden Behandlung

Linderung von Schmerzen und anderen belastenden Symptomen
Absicht, den Tod nicht zu beschleunigen oder zu verzögern
Integration der körperlichen, psychosozialen und spirituellen Bedürfnisse von Patienten und Familie
Angebot eines Systems zur Unterstützung der Familie vor und nach dem Tod
Verfolgung eines Teamansatzes, einschließlich Beratung und Seelsorge
Auf die Verbesserung der Lebensqualität ausgelegte Behandlung unter Vermeidung unnötiger und belastender Untersuchungen oder Behandlungen

(World Health Organisation 2020; Quinn und Thomas 2017)

Tabelle 15.9 Häufige Symptome in der Sterbebegleitung

Schmerzen (körperlich, sozial, emotional, spirituell)
Übelkeit
Erbrechen
Orale Probleme (Trockenheit, Geschwüre, Mukositis)
Anorexie/Kachexie
Agitiertheit/Unruhe
Durchfall
Übermäßige Sekretion
Aszites
Atemlosigkeit
Angst/Belastung
Depression
Verwirrtheit
Verlust- und Trauergefühle
Einsamkeit
Spirituelle/religiöse Aufgabe

- Wir wissen um die Bedeutung Ihrer Familie, Ihrer Freunde und Ihres Unterstützungsnetzwerks und sie alle haben das Recht, ihre eigenen Bedürfnisse beurteilen zu lassen und einen Betreuerplan zu haben.
- Um Sie und Ihre Familie zu versorgen, werden wir sicherstellen, dass alle Mitarbeiter und Freiwilligen in unserem Team sich der Probleme im Zusammenhang mit der Versorgung am Lebensende bewusst sind, insbesondere der Bedeutung von Exzellenz in der Kommunikation.
- Wir werden an Forschung teilnehmen, um die Patienten- und Familienversorgung am Lebensende im HSZT-Umfeld zu verbessern.

(Quinn 2020)

Dieses Versprechen des HSZT-Teams beruht auf der Erkenntnis, wann ein Patient eine unheilbare Erkrankung und/oder unheilbare Kom-

pplikationen hat, auf dem Mut, mit dem Patienten und seiner Familie einfühlsam über das Sterben zu sprechen, mit dem Patienten und seiner Familie zusammenzuarbeiten, um seine physischen, sozial-emotionalen und spirituellen Bedürfnisse zu ermitteln und darauf einzugehen und die Versorgung gemeinsam zu planen. Diese zentralen Grundsätze können Pflegefachpersonen, Ärzte und das HSZT-Team dabei unterstützen, dafür zu sorgen, dass der Patient die richtige Versorgung am richtigen Ort und zur richtigen Zeit erhält (Quinn et al. 2017).

15.9.3 Versorgung der Sterbenden

Die Fähigkeit, dem Sterbenden zu helfen und zu erkennen, was ihm wichtig ist, wurde als Kunst beschrieben, und wie bei aller Kunst bedarf es auch bei dieser Art von Kunst der Zeit (Tabelle 15.7). Alle Pflegefachpersonen, Ärzte und Mitarbeiter des Gesundheitswesens, die in der HSZT arbeiten, müssen diese Kunst beherrschen, wenn sie die Grundsätze der palliativen oder unterstützenden Behandlung anwenden (Tabelle 15.8).

Tabelle 15.10 Ein menschlicher Ansatz zum Verständnis von Schmerzen und anderen Symptomen (eine Störung oder Unterbrechung wichtiger Beziehungen)

Körperliche Schmerzen	Eine Störung oder Unterbrechung der Beziehung zwischen der Person und ihrem Körper
Soziale Schmerzen	Eine Störung oder Unterbrechung der Beziehung zwischen der Person und ihrer Welt, einschließlich ihrer Familie, Arbeit und Gesellschaft
Emotionale Schmerzen	Eine Störung oder Unterbrechung der Beziehung zwischen der Person und ihren Emotionen oder ihrem Selbstbild
Spirituelle Schmerzen	Eine Störung oder Unterbrechung der Beziehung zwischen der Person und ihren Überzeugungen und Werten

15.9.4 Symptom-Management

In dem Bewusstsein, dass eine gute Betreuung am Lebensende voraussetzt, dass sich das Team um die Person und ihre körperlichen, sozialen, spirituellen und emotionalen Bedürfnisse und Anliegen kümmert, sind einige der häufigsten Symptome, die in der Sterbebegleitung auftreten, in Tabelle 15.9 aufgeführt.

Schmerzen gehören nach wie vor zu den Symptomen, die Menschen mit fortgeschrittener Krankheit fürchten, und doch zeigen Untersuchungen eindeutig, dass die Schmerzbehandlung nicht immer konsequent und effektiv durchgeführt wird (Quinn et al. 2021). Dafür kann es eine Reihe von Gründen geben, z. B. schlechte Kommunikation, mangelndes Wissen darüber, was unter Schmerzen zu verstehen ist, welche Medikamente angewendet werden sollen, was die besten therapeutischen Dosen, die besten nichtpharmakologischen Ansätze sind, und das Nichtverstehen, was Schmerzen für die Person bedeuten. Während Schmerzen oft als nozizeptiv, neuropathisch, refraktär, Durchbruch, chronisch oder akut klassifiziert werden und dies wichtig für die Beurteilung von Schmerzen und die Wahl der Behandlungsoptionen ist, kann es doch auch menschliche Schmerzen geben, die eine Störung oder Unterbrechung wichtiger Beziehungen sind (Tabelle 15.10). Dieser Ansatz hilft dem HSZT-Team, einige der weniger sichtbaren Aspekte des Schmerzes zu erkennen und zu verstehen, wie andere herausfordernde Symptome sich auf die Person auswirken können. In seltenen Fällen tritt die Schmerzerfahrung der Person isoliert von anderen Symptomen/Faktoren auf, einschließlich Angst, Furcht, Verlust, Ermüdung, Atemlosigkeit und der Unfähigkeit zu schlafen oder zu essen. Während Schmerzen die Angst einer Person und ihre Unfähigkeit zu schlafen verschlimmern können, kann die Unfähigkeit zu schlafen und die Sorge die persönliche Schmerzerfahrung verstärken und das Schmerz-Management

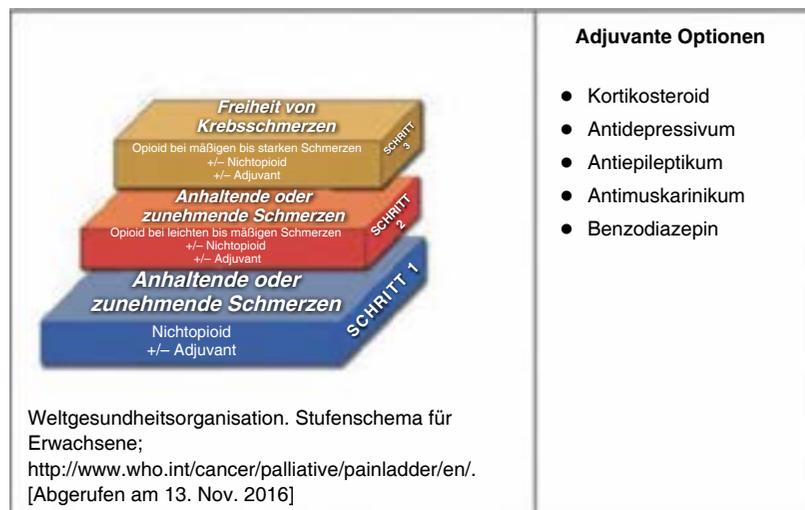
Tabelle 15.11 Beispiele für Medikamente und Ansätze, die in den letzten Lebenstagen zum Einsatz kommen

Schmerz	Morphin/Diamorphin/Oxycodon/Alfentanil/Fentanyl +/- adjuvante Medikamente (Kortikosteroide, Antidepressiva, Antiepileptika, Antimuskarinika, Benzodiazepine)	Menschliche Berührung, komplementäre Therapien, Beten, Achtsamkeit, Schweigen, Präsenz
Übermäßige Sekretion	Glycopyrronium	Lagerung, Absaugen (mit Vorsicht)
Übelkeit	Levomepromazin/Ondansetron/Metoclopramid/Cyclizin	Entfernung belastender Gerüche
Agitiertheit	Midazolam	Präsenz, Berührung, spirituelle/seelsorgerische Unterstützung
Atemlosigkeit	Morphin, Benzodiazepin, Sauerstoff	Lagerung, offene Fenster, Ventilator

Abb. 15.1 Aspekte von Schmerzen/anderen Symptomen und ihre Bedeutung für die Person bleiben oft verborgen, Erkennen und Behandeln dauern länger (Managing Advanced Cancer Pain Together—An expert guidance. MACPT (2016) <http://www.macpt.eu> [Abgerufen im Juni 2022])



Abb. 15.2 Anwendung des WHO-Ansatzes zur Schmerzbehandlung bei HSZT (Copyright © MACPT. Alle Rechte vorbehalten <http://www.macpt.info/>)



erschweren; all das muss berücksichtigt werden. Durch einen stärker personenorientierten Ansatz (körperlich, sozial, emotional und spirituell) in der Symptombehandlung kann eine bessere Kontrolle erreicht werden.

(Quinn et al. 2016)

Nach den Grundsätzen einer guten Schmerzbehandlung sollte eine Kombination aus pharmakologischen Ansätzen (Randall und Downie 2006) mit Paracetamol, nichtsteroidalen Antirheumatika, Opiaten, Kortikosteroiden, Antidepressiva, Antiepileptika, Antimuskarinika und Benzodiazepinen nach Bedarf in Betracht gezogen, überprüft und erhöht werden (Quinn et al. 2015). Schmerzmittel sollten regelmäßig verordnet und bei „Durchbruchschmerz“ nach Bedarf verschrieben werden. Das HSZT-Team sollte auch die beste Art der Anwendung (zum Einnehmen, transdermal, subkutan, sublingual, buccal, intravenös) für den Patienten und im Hinblick

auf den erreichten Nutzen in Betracht ziehen.

Pharmakologische Ansätze sollten durch nichtpharmakologische Interventionen ergänzt werden, einschließlich Massage, Berührung, seelische/spirituelle Unterstützung, Anhören der Sorgen des Patienten, Musik und Entspannung. Eine Kombination aus beiden ist häufig der beste Ansatz zur Behandlung von Schmerzen oder Symptomen bei fortgeschrittener Erkrankung (Tabelle 15.11). „Das Ignorieren psychologischer und spiritueller Aspekte der Pflege kann oft der Grund für scheinbar unerträgliche Schmerzen sein“ (Watson et al. 2011. 18).

Bei der Behandlung dieser und anderer Symptome, die häufig in dieser Situation auftreten, einschließlich Übelkeit, Agitiertheit und übermäßiger Sekretion, sollte sowohl ein pharmakologischer als auch ein nichtpharmakologischer Ansatz in Betracht gezogen werden, je nachdem, was für den einzelnen Patienten geeignet ist.

Das folgende Instrument (Abb. 15.1) wurde entwickelt, um die Patienten zu ermutigen, über ihre persönliche Schmerzerfahrungen und deren Bedeutung zu sprechen. Es kann aber auch verwendet werden, um dem Patienten zu helfen, über die Auswirkungen anderer Symptome zu sprechen. Das Instrument soll den Patienten dazu einladen, darüber zu sprechen, was ihm wichtig ist, einschließlich der Realität seines eigenen Sterbens und seiner Ängste und Sorgen.

Nach den Grundsätzen des WHO-Stufenschemas (Abb. 15.2) sollte eine Kombination aus pharmakologischen Ansätzen mit Paracetamol, nichtsteroidalen Antirheumatika, Opiaten, Kortikosteroiden, Antidepressiva, Antiepileptika, Antimuskarinika und Benzodiazepinen nach Bedarf in Betracht gezogen, überprüft und erhöht werden. Schmerzmittel sollten regelmäßig verordnet und bei „Durchbruchschmerz“ nach Bedarf verschrieben werden. Das HSZT-Team sollte auch die beste Art der Anwendung (zum Einnehmen, transdermal, subkutan, sublingual, buccal, intravenös) für den Patienten und im Hinblick auf den erreichten Nutzen in Betracht ziehen. Pharmakologische Ansätze können durch nichtpharmakologische Interventionen ergänzt werden, einschließlich Massage, Berührung, seelische/spirituelle Unterstützung, Anhören der Sorgen des Patienten, Musik und Entspannung. Eine Kombination aus beiden ist häufig der beste Ansatz zur Behandlung von Schmerzen oder Symptomen bei fortgeschrittener Erkrankung. „Das Ignorieren psychologischer und spiritueller Aspekte der Pflege kann oft der Grund für scheinbar unerträgliche Schmerzen sein“ (Watson et al. 2011: 18).

15.9.5 Unterstützung

Ein wichtiger Aspekt der Sterbebegleitung ist die Anerkennung der Rolle des HSZT-Teams bei der Unterstützung des Patienten und seiner Familie, aber auch das Wissen, wann die Person möglicherweise fachkundigere Hilfe benötigt, einschließlich seelsorgerischer Betreuung, psychologischer Unterstützung und spezialisierter Palliativmedizin für schwierige Aspekte der Symptomkontrolle und/oder zur Unterstützung/Beratung des HSZT-Teams. Die Palliativpflege am Lebensende kann als die Fähigkeit der Pflegefachperson beschrieben werden, auf die Person mit fortgeschrittener Erkrankung zu achten, „präsent zu sein“, zuzuhören und auf alle Probleme

zu reagieren, die sie haben könnte (Quinn 2020). Zwar kann eine Pflegefachperson vielleicht nicht immer die Ursache der Belastung einer Person beseitigen, sich Zeit zum Zuhören zu nehmen kann aber als palliative Maßnahme dienen und die Belastung lindern (Quinn und Thomas 2017). Durch einen einfühlsamen Ansatz bei der Beurteilung und Versorgung kann die Pflegefachperson gemeinsam mit der Person erkunden, wie sich ihre Symptome und/oder Sorgen auf sie auswirken und welche Art von Unterstützung sie möglicherweise benötigt.

Die pastorale, psychologische und palliative/unterstützende Behandlung sollte als integrativer Bestandteil der HSZT-Versorgung angesehen und dem Patienten viel früher vorgestellt werden, damit sie als Ergänzung des Behandlungsansatzes der HSZT angesehen werden. Obwohl eine Person vielleicht keiner Religion angehört oder keine religiösen Bedürfnisse hat, wollen viele Patienten eventuell, dass jemand sich ihre Hoffnungen und Träume, ihre Bedenken und Ängste anhört (Purjo 2020). Das HSZT-Team kann durch sorgfältige Planung, Unterstützung und Zusammenarbeit mit dem ärztlichen und pflegerischen Team in der Gemeinde des Patienten in vielen Fällen dafür sorgen, dass Patienten mit fortgeschrittener Krankheit in ihrem eigenen Zuhause gepflegt werden können, wenn der Patient dies wünscht. Während der Fokus auf der Person mit fortgeschrittener Erkrankung liegt, ist das Team gut aufgestellt, um Familienmitglieder einschließlich Kinder und Eltern zu unterstützen.

Die am Sterbeprozess beteiligten Personen, einschließlich Pflegefachpersonen, Ärzte und das breitere Gesundheitsteam, kann der Verlust treffen. Die Teammitglieder haben möglicherweise den Tod von Menschen miterlebt, die sie lange gekannt haben, und sie müssen möglicherweise Maßnahmen zur Selbstfürsorge ergreifen. Diese Art der Selbstfürsorge kann darin bestehen, dass jedes Teammitglied einen Ort oder eine Aktivität für sich entdeckt, wo es Trost und Unterstützung finden kann. Diejenigen, die Wege zur Selbstfürsorge gefunden haben, können sich vielleicht am besten um andere kümmern, die sterben oder trauern (Quinn 2022).

15.9.6 Schlussfolgerung

Auch wenn der aktuelle Trend im Gesundheitswesen dahin geht, mit weniger Ressourcen mehr Leistung zu erbringen, steht dies einer Ausrich-

tion auf eine wirklich ganzheitliche, auf den Patienten ausgerichtete Versorgung keineswegs entgegen. Wir können nicht länger von einer patientenzentrierten Pflege sprechen, wenn wir nicht bereit sind, uns mit allen Aspekten der Person zu befassen, die wir unterstützen und pflegen, einschließlich ihrer körperlichen, emotionalen, sozialen, existenziellen und spirituellen Bedürfnisse. Der Übergang von einem medizinischen Ansatz zur Behandlung und Pflege im Rahmen der HSZT zu einem Ansatz, bei dem die Person im Mittelpunkt steht, kann viel Trost und Unterstützung bringen. Das größte Geschenk, das eine Pflegefachperson oder ein Arzt dem Sterbenden machen kann, ist oft ihre Aufmerksamkeit und Präsenz. In all der Unsicherheit und schmerzhaften Realität, mit denen jeder Mensch konfrontiert ist, wird Fürsorge oft als etwas wahrgenommen, das eine andere Person mit einer fürsorglichen Haltung ausführt (Quinn 2020).

15.10 Spätfolgen und Langzeitnachsorge bei pädiatrischen Patienten

Die Untersuchung der Spätfolgen nach pädiatrischer hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT) bietet einzigartige Chancen und Herausforderungen, die durch die Tatsache verstärkt werden, dass Kinder in den einzelnen Entwicklungsabschnitten (Säugling, Kleinkind, frühe, mittlere, späte Kindheit, Adoleszenz und junge Erwachsene), unterschiedliche Sensitivitäten gegenüber Therapien aufweisen, was zu unterschiedlichen Komplikationen führt. Säuglinge und Kleinkinder sind beispielsweise anfällig für neurokognitive Schäden durch Bestrahlung, und Heranwachsende haben ein hohes Risiko für Gelenk-/Knochenprobleme unter Steroidtherapie (Baker et al. 2011).

Pädiatrische HSZT-Überlebende haben eine höhere kumulierte Spätfolgeninzidenz als Krebsüberlebende, die keine HSZT als Teil ihrer Behandlung erhielten, in Studien. 93 % der HSZT-Überlebenden hatten mindestens eine Spätfolge bei einer medianen Nachbeobachtung von nur 7 Jahren (Bresters et al. 2010).

Die allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation (allo-HSZT) verbessert das ereignisfreie Überleben bei akuter myeloischer Leukämie (AML); die Belastung durch Spätfolgen kann jedoch erhöht sein.

Im Allgemeinen berichteten allo-HSZT-Überlebende über eine signifikant höhere Belastung durch Spätfolgen in mehreren Organsystemen und häufigere Anwendung von Medikamenten als CT-Überlebende (nur Chemotherapie) (Wilhelmsson et al. 2019).

Kinder, die sich einer HSZT mit TBI unterziehen, haben ein signifikantes Risiko sowohl für Wachstumshormonmangel als auch für die direkten Auswirkungen der Bestrahlung auf die Skelettentwicklung. Das Risiko ist bei Einzeldosis-TBI im Gegensatz zu fraktionierter TBI, kranialer Bestrahlung vor der Transplantation, weiblichem Geschlecht und Komplikationen nach der Behandlung wie Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) erhöht.

Zu den späten Nebenwirkungen und Komplikationen können chronische Immunsuppression und Infektionen, chronische GvHD, Bronchiolitis obliterans, endokrine Störungen, Katarakte, Krankheitsrezidive und Zweitkrebskrankungen gehören (Tomlinson und Kline 2010).

Das endokrine System ist sehr anfällig für Schädigungen durch Hochdosis-Chemotherapie und/oder Bestrahlung vor einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) im Kindesalter. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen ist eine der häufigsten Spätfolgen einer HSZT und tritt häufiger bei Kleinkindern auf. Ein Mangel an der Produktion von Wachstumshormonen in der Hypophyse ist ein Problem, das für die pädiatrische Population von besonderer Bedeutung ist (Dvorak et al. 2011).

Überlebende, die Transplantatempfänger sind, haben ein höheres Risiko für nachfolgende Malignome, die Epithel- und Schleimhautgewebe betreffen (Leisenring et al. 2006).

15.10.1 Spezifische Spätfolgen nach HSZT im Kindesalter

15.10.1.1 Wachstumsstörung

Eine Beeinträchtigung des linearen Wachstums nach einer HSZT ist multifaktoriell bedingt und kann auf Wachstumshormonmangel, Hypothyreose, Hypogonadismus, Kortikosteroidbehandlung sowie auf einen schlechten Ernährungsstatus, genetische Faktoren und den Stoffwechselstatus zurückzuführen sein. Aufgrund dieser Störfaktoren variiert die berichtete

Prävalenz der Wachstumsstörung stark (9–84 %) zwischen den Studien (Baker et al. 2011).

Die Behandlung umfasst eine Schilddrüsenersatztherapie bzw. eine Wachstumshormontherapie bei Schilddrüsenfunktionsstörungen und Wachstumsverzögerungen (Tomlinson und Kline 2010).

Die Substitution von Wachstumshormon bietet den Vorteil, dass Kinder, die die noch nicht Skelettreife erreicht haben, eine optimale Größe erreichen können (Chemaitilly und Robison 2012).

Obwohl myeloablative Konditionierungsregimes für HSZT bekanntermaßen die endokrine Funktion beeinflussen, haben Myers et al. (2016) kürzlich gezeigt, dass „schlechtes Wachstum, Schilddrüsenfunktionsstörung und Vitamin-D-Mangel trotz einer intensitätsreduzierten Chemotherapie für die hämatopoetische Stammzellentransplantation bei Kindern und jungen Erwachsenen weit verbreitet bleiben“.

15.10.1.2 Neurokognitive Beeinträchtigung

Für die neurokognitiven und schulischen Ergebnisse nach einer HSZT im Kindesalter liegt nur wenig Evidenz vor:

- Das Risiko bei HSZT scheint insgesamt gering zu sein.
- Bei Kindern im Alter von < 5 Jahren zum Zeitpunkt der SZT, die TBI erhielten, ist das Risiko höher (Phipps et al. 2008).

Das Verfahren der SZT birgt wahrscheinlich ein minimales Risiko für späte kognitive und schulische Folgeerscheinungen. Untergruppen von Patienten haben ein relativ höheres Risiko: Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhalten, die eine TBI erhalten, oder bei denen eine GvHD auftritt. Beim Intelligenzquotienten und den schulischen Leistungen sind keine signifikanten Veränderungen festzustellen. (Phipps et al. 2008).

Trotz der erheblichen Exposition gegenüber potenziell neurotoxischen Wirkstoffen haben Studien im Allgemeinen gezeigt, dass Überlebende einer pädiatrischen HSZT bei der kognitiven Funktion und schulischen Leistung im Normalbereich liegen und die Leistung im Zeitverlauf stabil ist. Kinder, die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger sind, können ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigung haben (Phipps et al. (2008)).

Phipps et al. (2008) untersuchten 158 Patienten, die nach erfolgter Transplantation 1, 3 und 5 Jahre überlebten, und kamen zu dem Schluss, dass eine HSZT, selbst mit TBI, ein geringes bis minimales Risiko für späte kognitive und schulische Defizite bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation darstellt.

Es zeigte sich jedoch, dass der sozioökonomische Status eine signifikante Determinante aller kognitiven und schulischen Ergebnisse ist.

15.10.2 Rückkehr in die Schule

Man könnte die Hypothese aufstellen, dass Kinder, die die Grundschule mit wichtigen Entwicklungsrückständen in den Bereichen Fein- und Grobmotorik beginnen, ein höheres Risiko bezüglich der schulischen Leistungen haben könnten. Darüber hinaus tragen längere Krankenhausaufenthalte und notwendige Behandlungen wie HSZT dazu bei, dass die Entwicklung der motorischen Funktion in diesem Alter nur eingeschränkt stattfindet. Die jungen Patienten sind gezwungen, im Bett zu bleiben und soziale und körperliche Kontakte aufgrund ihres abwehrgeschwächten Status zu vermeiden (Taverna et al. 2017).

Eine Krebsdiagnose im Teenageralter fällt in ein wichtiges Entwicklungsstadium, in dem Themen wie Normalität, Identität und Unabhängigkeit von entscheidender Bedeutung sind. Schule bietet Teenagern die Möglichkeit, Kontakt mit Gleichaltrigen aufzunehmen, Erfolge zu erzielen und sich weiterzuentwickeln.

Zu den wichtigsten Faktoren, in denen sich eine Krebsdiagnose auf die Bildungsteilnahme von Teenagern auswirkt, gehören Schulbesuch, Wiedereingliederung und Beziehungen zu Gleichaltrigen. Lange Fehlzeiten in der Schule sind ein Problem für Teenager, führen aber nicht unbedingt zu einer Verringerung der schulischen und beruflichen Leistungen. Es ist wichtig, Gesundheits- und Bildungsfachkräfte sowie Eltern und Jugendliche selbst in schulische Angelegenheiten einzubeziehen (Pini et al. 2012).

Faktoren, die Kinder und Jugendliche einem erhöhten Risiko für schulische Schwierigkeiten aussetzen können (Landier et al. 2013), umfassen:

- Diagnose von Krebs in sehr jungen Jahren
- Zahlreiche lange Fehlzeiten
- Lernprobleme vor der Krebsdiagnose

- Krebsbehandlung, die zu reduzierter Leistungsfähigkeit führt
- Krebsbehandlung, die das Hör- oder Sehvermögen beeinträchtigt
- Krebsbehandlung, die zu körperlichen Behinderungen führt
- Krebsbehandlung, die eine Behandlung des Zentralnervensystems umfasst

Die kooperative Bildungsplanung sollte bei der Diagnose begonnen werden und soll nicht-akademische Variablen, wie z. B. Gruppen von Gleichaltrigen, einschließen, die die erfolgreiche Fortsetzung der Ausbildung beeinflussen können. Weitere Forschung ist erforderlich, um den Zusammenhang zwischen Bildungsteilnahme und den Erfahrungen von Teenagern mit der Krebserkrankung insgesamt zu verstehen und mehr darüber zu erfahren, wie Teenager ihre Ausbildung nach einer Krebsdiagnose erleben (Pini et al. 2013).

Daher ist es unerlässlich, dass wir unsere HSZT-Überlebenden langfristig begleiten und die Forschungsbemühungen zur Untersuchung langfristiger Ergebnisse fortsetzen (Baker et al. 2011).

Literaturhinweise

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, Wang XS, Cleeland CS. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):759–66.
- Andorsky DJ, Loberiza FR, Lee SJ. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:889–95.
- Andrykowski M, Bishop M, Hahn E, Cella D, Beaumont J, Brady M, Horowitz M, Sobocinski K, Rizzo J, Wingard J. Long-term health related quality of life, growth and spiritual Well-being after haema-topoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23:599–08.
- Amonoo HL, Brown LA, Scheu CF, et al. Beyond depression, anxiety and post-traumatic stress disorder symptoms: qualitative study of negative emotional experiences in hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13263. <https://doi.org/10.1111/ecc.13263>.
- Baker F, Zahora J, Polland A, Wingard J. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract*. 1999;7:190–7.
- Baker S, Bhatia S, Bunin N, Nieder M, Dvorak C, Sung L, Sander J, Kurtzberg J, Pulsiphe M. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(10):1424–7.
- Beattie S, Lebel S. The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psycho-Oncology*. 2011;20:1137–50. <https://doi.org/10.1002/pon.1962>.
- Bieri S, Roosneck E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapius B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:819–27.
- Brandenburg D, Grover L, Quinn B. Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners. Pan-Birmingham Cancer Psychology Services; 2010.
- Bresters D, van Gils IC, Kollen WJ, Ball LM, Oostdijk W, van der Bom JG, Egeler RM. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-Centre study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):79–85.
- Campbell A. Moderated love: a theology of professional care. London: SPCK; 1984.
- Chemaitilly W, Robison LL. Safety of growth hormone treatment in patients previously treated for cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2012;41(4):785–92.
- Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European conference on infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e200–12.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg J, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Gary Schoch G, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb H-J, Gale RP, Passweg JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897–904.
- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, Arat M, Baker KS, Burns LJ, Duncan CN, Gilleece M, Hale GA, Hamadani M, Hamilton BK, Hogan WJ, Hsu JW, Inamoto Y, Kamble RT, Lup-Stanghellini MT, Malon AK, McCarthy P, Mohty M, Norkin M, Paplham P, Ramanathan M, Richart JM, Salooja N, Schouten HC, Seber A, Steinberg A, Wirk BM, Wood WA, Battiwala M, Flowers MED, Savani BN, Shaw BE, on behalf of The CIBMTR late effects and quality of life working committee and the EBMT complications and quality of life working party. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;52:1–10.

- Dignan FL, et al. Survivorship care for allogeneic transplant patients in the UK NHS: changes Centre practice, impact of health service policy and JACIE accreditation over 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):673. Gale OneFile: Health and Medicine, link.gale.com/apps/doc/A655716505/HRCA?u=anon~46f87b69&sid=googleScholar&xid=ba47c4c7. Accessed 27 June 2022
- DoH. National cancer survivorship initiative – vision. London: Crown; 2010.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38.
- Eeltink C, Kisch A. Impact of adherence in outcome of long-term survivors. In: Savani BN, Tichelli A, editors. *Blood and marrow transplantation long term management.* New York: John Wiley & Sons; 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119612780.ch42>.
- Elias N. *The loneliness of the dying.* London: Continuum; 1985.
- El-Jawahri A, Fishman SR, Vanderklish J, Dizon DS, Pensak N, Traeger L, et al. Pilot study of a multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2018;124:2438–46.
- Frank V. *Man's search for meaning.* Oxford: Rider; 1947.
- Gielissen M, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behaviour therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behaviour therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:4882–8.
- Gjærde LK, Eeltink C, Stringer J, Mooyaart J, Bosman P, Kenyon M, Liptrott S, Greenfield DM, Linke A, Turlure P, Botti S, Dzaferagic D, Sica S, Welsh L, Kisch A, Perić Z, Schoemans H, Murray J. Sexual function of adult long-term survivors and their partners after allogeneic hematopoietic cell transplantation in Europe (S-FAST): a study from the transplant complications working party and nurses group of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01869-2>. Epub ahead of print
- Greenfield DM, Snowden JA, Beohou E, Labopin M, van der Werf MLS, Schoemans H, Hill K, Annaloro C, Lupo-Stanghellini MT, Aki Z, Arat M, Metzner B, Turlure P, Han T, Rovo A, Socie G, Nagler A, Kröger N, Dreger P, Basak G, Tichelli A, Salooja N, Duarte R. Metabolic syndrome is common following haematopoietic cell transplantation (HCT) and is associated with increased cardiovascular disease: an EBMT cross-sectional non-interventional study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;5:2820–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01414-7>.
- Hahn T, Paplham P, Austin-Ketch T, Zhang Y, Grimmer J, Burns M, Balderman S, Ross M, McCarthy PL. Ascertainment of unmet needs and participation in health maintenance and screening of adult hematopoietic cell transplantation survivors followed in a formal survivorship program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1968–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.024>. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782599
- Hamblin A, Greenfield DM, Gilleece M, Salooja N, Kenyon M, Morris E, Glover N, Miller P, Braund H, Peniket A, Shaw BE, Snowden JA. On behalf of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT). Provision of long-term monitoring and late effects services following adult allogeneic haemato-poietic stem cell transplant: a survey of UK NHS-based programmes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:889–94. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.67>.
- Heidegger M. *Being and Time.* London: Harper & Row; 1962.
- FACT-JACIE standards. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. Eighth Edition (2021) from the Federation for Accreditation of Cell Therapy (FACT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT (JACiE). Available from: <http://www.jacie.org/>
- Jean CY, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J.* 2009;15(1):57.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin.* 2019;33(2):593–609.
- Katz A, Dizon DS. Sexuality after cancer: a model for male survivors. *J Sex Med.* 2016;13(1):70–8.
- Kuba K, Esser P, Scherwath A, et al. Cancer-and-treatment-specific distress and its impact on post-traumatic stress in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Psycho-Oncology.* 2017;26:1164–71. <https://doi.org/10.1002/pon.4295>.
- Landier W, Leonard M, Ruccione KS. Children's oncology Group's 2013 blueprint for research: nursing discipline. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1031–6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24415>.
- Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):1007–13.
- Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1119–26.
- Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:521–6.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aijurf 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. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):1–30.
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10:220–7.

- McCormack B. The person-centred nursing and person-centred practice frameworks: from conceptual development to programmatic impact. *Nurs Stand.* 2020;35(10):86–9. <https://doi.org/10.7748/ns.35.10.86.s40>.
- Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology.* 2009;18(2):113–27.
- Mulhall J. Saving your sex life. Munster: saving your sex life. Münster, Germany: Hilton Publication; 2008.
- Myers KC, Howell JC, Wallace G, Dandoy C, El-Bietar J, Lane A, Davies SM, Jodele S, Rose SR. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:980–4.
- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, Elhaddad A, Frutos C, Galeano S, Hamad N, Hamidieh AA, Hashmi S, Ho A, Horowitz MM, Iida M, Jaimovich G, Karduss A, Kodera Y, Kröger N, Péffault de Latour R, Lee JW, Martínez-Rolón J, Pasquini MC, Passweg J, Paulson K, Seber A, Snowden JA, Srivastava A, Szer J, Weisdorf D, Worel N, Koh MBC, Aljurf M, Greinix H, Atsuta Y, Saber W. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica.* 2022;107(5):1045–53. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189>.
- Oberoi S, Robinson PD, Cataudella DS, Culos-Reed N, Davis H, Duong N, Gibson F, Götte M, Hinds P, Nijhof SL, Tomlinson D, van der Torre P, Cabral SL, Dupuis L, Sung L. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:52–9, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.011>
- Oskay ÜMRAN, Can GÜLBELAYAZ, Basgol S. Discussing sexuality with cancer patients: oncology nurses attitudes and views. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(17):7321–6.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20>.
- Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, Basak GW. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv.* 2020;4(24):6283–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418>.
- Personson S, Buffart LM, Chinapaw MJM, et al. Return to work experiences of patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy. *Support Care Cancer.* 2019;27:2987–97. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4596-0>.
- Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2027–33.
- Pini S, Hugh-Jones S, Gardner PH. What effect does a cancer diagnosis have on the educational engagement and school life of teenagers? A systematic review. *Psychooncology.* 2012;21(7):685–94.
- Pini S, Gardner P, Hugh-Jones S. The impact of a cancer diagnosis on the education engagement of teenagers – patient and staff perspective. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(3):317–23.
- Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;21:248–56, ISSN 1462-3889, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.10.011>
- Purjo T. The spiritual capabilities of Viktor Frankl's Logotherapy: guidelines for successful application. Norderstedt: BoD-Books on Demand; 2020.
- Quinn B. Providing palliative and end of life care for people with advanced disease. *Nurs Stand.* 2022;1(3):6–65.
- Quinn B, Ludwig H, Bailey A, Khela K, Marongiu A, Carlson KB, Rider A, Seesaghur A. Physical, emotional and social pain communication by patients diagnosed and living with multiple myeloma. *Pain Manag.* 2021;12(1):59–74.
- Quinn B. Living with uncertainty and the reality of death. *Int J Palliat Nurs.* 2020;26(6):278–83.
- Quinn B, Thomas K. Using the gold standards framework to deliver good end of life care. *Nurs Manag.* 2017;23(10):20–5.
- Quinn B, et al. Managing pain in the advanced cancer setting. *Cancer Nursing Practice.* 2017;16(10):27–34.
- Quinn B Luftner D, Di Palma M, Drudge C, Dal Lago L, Dargan S. (2016) Managing Advanced Pain Together: Guidance www.mactp.info
- Quinn B. Sexual side effects of cancer treatments and the person living with cancer. In: Brandenburg D, Grover L, Quinn B, editors. Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners. Pan Birmingham Cancer Psychology Services; 2010. p. 22–32.
- Randall F, Robert SD. The philosophy of palliative care: critique and reconstruction. Oxford University Press, 2006.
- Richards M, Corner J, Maher J. The National Cancer Survivorship Initiative: new and emerging evidence on the ongoing needs of cancer survivors. *Br J Cancer.* 2013;105:S1–4.
- Rizzo DJ, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers MED, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg JH. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113:1175–83.
- Roth AJ, Carter J, Nelson CJ. Sexuality after cancer. *Psycho-oncology.* 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc. 2010;245–50.

- Rusiewicz A, DuHamel KN, Burkhalter J, Ostroff J, Winkel G, Scigliano E, Papadopoulos E, Moskowitz C, Redd W. Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2008;17(4):329–37.
- Russmann S, Curkovic I, Huber M. Adverse reactions and risks associated with non-compliance. *Ther Umsch*. 2010;67(6):303–7.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee SJ. How i treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:3002–9.
- Schover LR. *Sexuality and fertility after cancer*. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- Snyder C, Harris C, Anderson J, Holleran S, Irving L, Sigmon S, Yoshinobu L, Gibb J, Langelle C, Spelten E, Spragers M, Verbeek J. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psycho-Oncology*. 2002;11:124–31.
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey J, Bredeson C, Cahn J-Y, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb H-J, Bender-Götze C, Camitta BM, Godder K, Horowitz MM, Wayne AS, Klein JP. For the late effects working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1999;341:14–21.
- Taverna L, Tremolada M, Bonichini S, Tosetto B, Basso G, Messina C, Pillon M. Motor skill delays in pre-school children with leukemia one year after treatment: hematopoietic stem cell transplantation therapy as an important risk factor. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186787>.
- Thygesen K, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:716–24. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.169>.
- Tichelli A, Beohou E, Labopin M, et al. Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):229–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934>.
- Tomlinson D, Kline N. In: Tomlinson D, Kline N. *Pediatric oncology nursing advanced clinical handbook*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- Waddell G, Burton A. *Is work good for your health and wellbeing?* London: The Stationary Office; 2006.
- Watson M, et al. *Palliative adult network guidelines*. 3rd ed. West Sussex; 2011.
- Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K. Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(5):726–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0337-8>. Epub 2018 Sep 21
- Winterling J, Kisch A, Alvariza A, Årestedt K, Bergkvist K. Preparedness for family caregiving prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2021;1–8. <https://doi.org/10.1017/S1478951521001346>.
- World Health Organisation. *Adherence to long-term therapies, evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization (2020) *Palliative Care*. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care (Last accessed: 22 April 2022).
- Wulff-Burchfield E, Jagasia M, Savani B. Long-term follow-up of informal caregivers after Allo-SCT: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:469–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.123>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2019;105(2):297–316.

Weiterführende Lektüre

- EBMT Swiss Nurses Group. *Adhärenz bei Anti-Tumoralen Therapien*. 2011.

Open Access Dieses Kapitel ist gemäß den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die Originalautor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitgestellt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.



Pflegeforschung und -audit im Transplantations-Setting

16

Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott und
Jacqui Stringer

Zusammenfassung

Pflegeforschung ist eine systematische Untersuchung, bei der disziplinierte Methoden zur Beantwortung von Fragen oder zur Lösung von Problemen eingesetzt werden, um die Wissensbasis in einem bestimmten Bereich zu erweitern. Es gibt verschiedene Probleme, die zu lösen sind, um eine erfolgreiche Studie abzuschließen. In diesem Kapitel soll der Leser einen Überblick über die wichtigsten zu berücksichtigenden Themen und Orientierungshilfen erhalten, wo weitere Informationen zu finden sind. Alle Pflegefachpersonen haben die moralische und ethische Pflicht, Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, bestmöglich zu versorgen. Infolgedessen ist auch das Bewusstsein für und die Beteiligung an Forschungsstudien als Mittel zur Sicherstellung der Best Practice unsere moralische Pflicht.

C. Eeltink (✉)
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis,
Hoor, Niederlande
E-Mail: c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Nursing Research and Development Office, Oncology
Institute of Southern Switzerland (IOSI), Ente
Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Schweiz
E-Mail: sarahjayne.liptrott@eoc.ch

J. Stringer
Clinical Lead Complementary Health and Wellbeing,
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,
Vereinigtes Königreich
E-Mail: Jacqui.Stringer@christie.nhs.uk

Schlüsselwörter

Pflegeforschung · Audit · Methodik ·
Quantitativ · Qualitativ · Gemischte
Methoden · Querschnitt · Längsschnitt ·
Prospektiv · Retrospektiv

16.1 Einführung/Hintergrund

Pflegeforschung ist eine systematische Untersuchung, bei der disziplinierte Methoden zur Beantwortung von Fragen oder zur Lösung von Problemen eingesetzt werden. Pflegefachpersonen haben erst seit vier Jahrzehnten Zugang zu Wissen aus der Pflegeforschung für ihre Praxis. Heutzutage wird von Pflegefachpersonen erwartet, dass die von ihnen geleistete Pflege auf der besten Art von Evidenz basiert, der sogenannten evidenzbasierten Praxis (EBP).

1859 wurde Florence Nightingales Buch „*Bemerkungen zur Krankenpflege*“ im englischen Original veröffentlicht. Es sollte Frauen, die persönliche Verantwortung für die Gesundheit anderer tragen, Anleitung sein. In dieser Zeit gab es keine Krankenpflegeschulen und keine ausgebildeten Pflegefachpersonen. Sie war die Pionierin der modernen Pflege. Sie kombinierte Wissen, ihren systematischen Ansatz, die Entwicklung von Instrumenten und Statistiken zu einer frühen Form der evidenzbasierten Praxis. Mit ihren Analysen und ihren Präsentationen schaffte sie es, die Pflege zu verändern und eine Reduktion der Mortalität und Morbidität zu erreichen.

Im Jahr 1997 berichtete Molassiotis über die fehlende Ausbildung von Pflegenden in Forschungstechniken, Problemen bei der Finanzierung von Pflegeforschung, Personalengpässen und Sprachbarrieren als Gründe für den begrenzten Beitrag der Pflegeforschung und die begrenzte Nutzung von Forschungsergebnissen im Bereich der Knochenmarktransplantation (KMT) in Europa. Er berichtete jedoch auch, dass die Pflegeforschung voranschreitet und in viele europäische KMT-Zentren integriert wird.

Derzeit werden große Fortschritte gemacht. Die JACIE-Akkreditierung, ein Ausdruck der Exzellenz in der Praxis, ist eine gesetzliche Anforderung für Transplantationszentren in vielen Ländern (weitere Informationen über JACIE in Kap. 1), und infolgedessen spielen Pflegefachpersonen eine wichtige Rolle bei der Validierung von Versorgungsprotokollen. Die EBMT Nurses Group ermöglicht die Bildung von gemeinschaftlichen Forschungsmodellen mehrerer Einrichtungen. Ein Beispiel hierfür sind die vielen Umfragen, die unsere Pflegefachpersonen entwickelt haben, um die aktuelle Praxis in Bezug auf beispielsweise Mundpflege, ZVK, Isolation, bakterienarme Nahrung, Ernährung, Therapietreue und Patientenaufklärung zu untersuchen. Solche Umfragen sind der ideale Ausgangspunkt, um herauszufinden, wo es in Europa Inkonsistenzen in der Pflegepraxis gibt und ob weitere Arbeit erforderlich ist, um zu klären, was als Best Practice anzusehen ist. Patientenorientierte Forschung, die sich mit Mundpflege, Sexualität und Lebensqualität befasst, wurde umfassend durchgeführt und zeigt eine zunehmende Anwendung evidenzbasierter Praxis. Außerdem steigt die Anzahl der Dokortitel unter den Pflegefachpersonen, was die Fähigkeit der Pflegegemeinschaft zur Durchführung unabhängiger Forschung erhöht. Die Pflegeforschung bewegt sich in die richtige Richtung.

Wir führen jedoch seit über 60 Jahren hämatopoetische Transplantationen mit zunehmendem Erfolg durch, und je länger die HSZT-Überlebenden leben, desto mehr Langzeitwirkungen berichten sie. Es gibt noch viel zu tun. Dieses Kapitel soll als Leitfaden für die Durchführung von Forschungsarbeiten und als Information über die Arten von Methoden dienen, die in der Pflegeforschung verwendet werden können, und darüber, welche Unterstützung eventuell erforderlich ist, um ein erfolgreiches Projekt abzuschließen.

16.2 Leistungsbewertung: Audit oder Forschung?

Bevor wir uns auf die Forschung als Thema konzentrieren, sollten wir zunächst die Unterschiede zwischen der Leistungsbewertung, dem Audit und der Forschung klären. Dies sind alles gültige Methoden, die Pflegefachpersonen verwenden können, um ihre Praxis zu überprüfen, zu vergleichen oder zu verbessern (Kasten 16.1), aber es gibt Unterschiede in der Art und Weise, wie sie durchgeführt werden, und diese Unterschiede hängen mit den Ressourcen (Finanzen, Personal und Zeit) zusammen. Wahrscheinlich ist der Hauptunterschied zwischen den drei Strategien das Gesamtziel der Arbeit. Sowohl die Leistungsbewertung als auch das Audit dienen der Beurteilung oder Bestätigung der Qua-

Kasten 16.1 Definitionen von Leistungsbewertung, Audit und Forschung

Leistungsbewertung: Die Leistungsbewertung soll beurteilen, wie gut die jeweiligen Ziele erreicht werden. Sie wird im Interesse der Menschen, die eine bestimmte Gesundheitsdienstleistung in Anspruch nehmen, durchgeführt und ist ausschließlich dafür vorgesehen, die aktuelle Dienstleistung zu definieren oder zu beurteilen. Die Ergebnisse der Leistungsbewertungen werden hauptsächlich verwendet, um Informationen zu generieren, die in die lokale Entscheidungsfindung einfließen können.

Audit (klinisch): Das englische Gesundheitsministerium gibt an, dass bei einem klinischen Audit systematisch die Verfahren betrachtet werden, die für Diagnose, Pflege und Behandlung verwendet werden, und untersucht wird, wie die damit verbundenen Ressourcen eingesetzt werden und welche Auswirkungen die Pflege auf das Ergebnis und die Lebensqualität des Patienten hat. Das Audit umfasst in der Regel einen Qualitätsverbesserungszyklus, der die Versorgung anhand vorgegebener Standards (Benchmarking) misst, spezifische Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung ergreift und fortlaufende nachhaltige Verbesserungen der Qualität anhand vereinbarter Standards oder Benchmarks überwacht.

Forschung: Forschung ist bestrebt, das verfügbare Wissen mittels eines systematisch vertretbaren Anfrageprozesses zu erweitern.

Nach Twycross und Shorten (2014).

lität der Versorgung des Patienten, während die Forschung darauf abzielt, neue Informationen in diesem Feld zu gewinnen. Häufig löst eine Leistungsbewertung oder ein Audit Fragen aus, die zur Grundlage einer Forschungsstudie werden.

Da die Forschung die Versorgung, die ein Patient derzeit erhält, verändern kann, ist eine erhebliche Menge an Vorbereitungen erforderlich und es sind die obligatorischen Genehmigungen von gesetzlichen Stellen (z. B. die zustimmende Bewertung der Ethikkommission) vor Beginn einer Studie einzuholen. Dadurch soll sichergestellt werden, dass der Patient vor schlechtem Studiendesign und unethischer Forschungspraxis geschützt ist. Die Situation kann verwirrend werden, da Forschungsmethoden oft sowohl für die Leistungsbewertung als auch für das Audit verwendet werden. Ebenso kann es sein, dass es nicht immer klare Standards gibt, anhand derer die Praxis geprüft werden kann. Es gibt jedoch Arbeiten, die Anleitung geben, wie man sicher entscheiden kann, in welche Kategorie ein bestimmtes Projekt fällt (Twycross und Shorten (2014)).

Darauf weiter einzugehen würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen. Es sind jedenfalls Ressourcen verfügbar, die Pflegefachpersonen bei Entscheidungen darüber unterstützen, in welche Klasse ihre Arbeit fällt, was nicht immer offensichtlich ist. Die Health Research Authority (HRA) im Vereinigten Königreich bietet beispielsweise ein Online-Tool an, das Klinikern bei genau dieser Herausforderung helfen soll: <http://www.hra.nhs.uk/research-community/before-youapply/determine-ob-your-study-is-research/>.

16.3 Durchführung von Forschungsarbeiten

Nur wenige Menschen kommen als Forscher zur Welt. Die Mehrheit wird durch Ausbildung und Schulung, praktische Erfahrung und immer durch harte Arbeit zu Forschern. Die Forschung ist anspruchsvoll, aber lohnend – selbst wenn die Ergebnisse nicht den Erwartungen entsprechen. Schließlich besteht das Ziel darin, Wissen in einem bestimmten Bereich zu erwerben und zu erweitern. Zu Anfang weiß man oft nicht, wo man mit der Forschung beginnen soll. Planung und Organisation sind Schlüsselkonzepte in der Durchführung von Forschung, damit der Anfang gelingt und der Fokus auf dem Projekt bleibt. Für neue Forscher, diejenigen, die Forschung in einem neuen Bereich betreiben oder eine

Methodik anwenden möchten, mit der sie noch nicht vertraut sind, gibt es normalerweise Hilfe. Der Aufbau eines Teams für die Forschung ist wichtig, und er kann in der lokalen Organisation selbst beginnen; viele Krankenhäuser verfügen über Forschungs- und Entwicklungsabteilungen (insbesondere solche mit Verbindungen zu akademischen Einrichtungen) und/oder Zugang zu Statistikern und bei Bedarf Unterstützung bei der Analyse. Oft treten Schwierigkeiten auf, wenn es an Ressourcen oder Zeit für die Forschung mangelt. Die Unterstützung des Managements und des leitenden klinischen Personals für die Durchführung von Forschungsarbeiten kann helfen, geschützte Zeit dafür zu erhalten.

Die finanzielle Unterstützung für die Durchführung von Forschungsarbeiten ist ein wichtiger Aspekt und kann aus unterschiedlichen Quellen verfügbar sein. Die Einschreibung zu einem persönlichen Postgraduiertenstudium (Master oder Doktorat) wird von einigen Institutionen unterstützt und hat den zusätzlichen Vorteil einer kontinuierlichen Weiterbildung und Betreuung. Pflegeverbände/-organisationen – sowohl national als auch international, wie die European Oncology Nursing Society – bieten die Möglichkeit, Forschungszuschüsse zu beantragen. Informationen zu anderen verfügbaren Ressourcen können zum Beispiel von nationalen Gesundheitsministerien und Forschungsgremien im Bereich Gesundheit eingeholt werden; dies ist jedoch von Land zu Land verschieden, Erkundigungen sind nötig.

Themen von Interesse für die Untersuchung durch Forschung und Entwicklung der Forschungsfrage können in einem Team erarbeitet werden. Alle medizinischen Fachkräfte haben ihre eigenen Ansichten darüber, was wichtig ist und wie es untersucht werden kann. Indem andere Mitarbeiter in den Forschungsprozess einbezogen werden, wird das Projekt zum Eigentum und Interesse aller und nicht nur eines Einzelnen. Dies ist wichtig, wenn Sie an die praktischen Aspekte der Forschung denken, denn es ist besonders schwierig, wenn eine Person alles tun muss. Die Forschungsplanung kann auch von der Beteiligung von Nutzern (z. B. Patienten) profitieren, wenn diese etwa Ratschläge zum Studiendesign, zu Strategien für die Rekrutierung und Datenerhebung geben, die eventuell hilfreich sind.

Unterstützung kann auch aus einem breiteren Umfeld kommen, etwa über lokale akademische Einrichtungen, Universitäten oder andere Zentren für multizentrische Studien. Wenn Fragen

aufzutreten oder Ideen unklar sind, kann die Kenntnis der Literatur und die Kontaktaufnahme mit Experten auf dem Gebiet nützlich sein. Andere Berufsgruppen, die sich mit Krankheiten oder Interventionen beschäftigen, wie die EBMT Nurses Group, können ebenfalls eine nützliche Ressource sein. Das EBMT NG Research Committee ist eine solche Gruppe, die die Zusammenarbeit mit Forschern fördert, um die Präsentation von Ideen und Bestrebungen für die Forschung in einem breiteren Umfeld zu fördern. Weitere Informationen finden Sie auf der Website: <http://www.ebmt.org/Contents/Nursing/WhoWeAre/NursingCommittees/Pages/default.aspx>.

16.4 Interpretation der Pflegeforschung

Für ein erfolgreiches Projekt ist es wichtig herauszufinden, welche Arbeiten bereits im Interessengebiet durchgeführt wurden, unabhängig davon, unter welche Kriterien es fällt (Audit, Leistungsbewertung oder Forschung). Ein Scoping-Verfahren zur Ermittlung der wichtigsten relevanten Forschungsarbeiten und eine kritische Bewertung der vorhandenen Literatur wird die Erhebung des aktuellen Wissensstandes erleichtern und damit auch die Entscheidung darüber, welche Studien als Basis für weitere Arbeiten verwendet werden können (z. B. als Best Practice für ein Audit). Es wird auch etwaige Wissenslücken offenbaren und so zeigen, wo die Forschung helfen kann, unser Verständnis zu erweitern.

Um Forschungsarbeiten zu interpretieren und ihre Bedeutung zu bewerten, muss man die unterschiedlichen Methoden kennen. Dies gibt dem potenziellen Forscher die Gewissheit, dass die gewählte Methodik und das Studiendesign für die Beantwortung der Forschungsfrage geeignet wären, und dient folglich als Indikator für die Qualität und Zuverlässigkeit der vorgelegten Ergebnisse.

Die Bewertung der Qualität der vorhandenen Literatur kann komplex und zeitaufwendig sein, aber eine gründliche Beschäftigung damit kann Erkenntnisse bezüglich der zukünftigen Forschungsrichtung und der Wahl der Methoden bringen. Es gibt eine Vielzahl von Beurteilungs-Checklisten, die die Beurteilung von Forschungsarbeiten erleichtern können, wie das CONSORT-Statement für Publikationen über Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCT), die

Tools des Critical Appraisal Skills Programme (CASP) und das PRISMA-Statement. Eine Publikation enthält in der Regel einen Titel, eine Kurzfassung, eine Einführung (die die Studienziele enthält), Methoden (einschließlich der Erklärung zur zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission), Ergebnisse, eine Diskussion, die Angabe von Finanzierungsquellen und Referenzen. Die Kurzfassung enthält wichtige Angaben in kurzer und prägnanter Form und vermittelt dem Leser einen Eindruck, ob die Arbeit für sein Interessengebiet relevant ist. Der Hauptteil enthält eine detailliertere Beschreibung. Die Einführung soll beispielsweise einen Überblick über die bisherige Literatur geben, um „den Rahmen abzustecken“, und die Begründung der Studie und die daraus resultierenden Ziele darlegen. Die Abschnitte Methoden und Ergebnisse erfordern, dass der Leser eine kritische Bewertung der Stichproben- und Rekrutierungsstrategien vornimmt. Ausschlaggebend für die gesamte methodische Qualität und damit die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse sind etwa, ob die Stichprobengröße korrekt berechnet wurde und ausreichend Studienteilnehmer aufgenommen wurden, die Berechnung der Teststärke bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse und Datenerhebungsmethoden und Ergebnisanalyse. Der Abschnitt „Diskussion“ enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse und deren Interpretation, häufig im Vergleich zu anderen relevanten Forschungsergebnissen. Er sollte auch auf die Grenzen der Forschung und die Auswirkungen sowohl auf die zukünftige Forschung als auch auf die klinische Praxis eingehen.

Es ist schwierig, eine Forschungsstudie perfekt durchzuführen; eine offene und kritische Betrachtung der Grenzen wird helfen, die Auswirkungen auf die Qualität und möglicherweise die allgemeine Anwendbarkeit der Ergebnisse zu beurteilen. Ebenso können Vorschläge für zukünftige Studien, die eventuell erforderlich sind, und Implikationen für die klinische Praxis als Validierung einer vorgeschlagenen Forschungsarbeit verwendet werden. Eine Durchsicht der Referenzen kann aktuelle Arbeiten identifizieren und Wiederholungen verhindern sowie ältere Studien aufzeigen, die noch relevant sind und viele Informationen liefern können. Wenn die Referenzliste hauptsächlich aus alten oder veralteten Quellen besteht, kann dies ein Indikator dafür sein, dass die Forschung auf veralteten Informationen basiert oder dass mehr Arbeit für das betreffende

Thema erforderlich ist. Ebenso werden Arbeiten aus Fachzeitschriften mit Peer-Review belegen, das jemand sich in das Thema eingelesen hat.

von Interesse? Gibt es einen spezifischen Test als Intervention oder eine breite Gruppe? Wenn es um bessere Ergebnisse geht, was sind Beispiele für diese Ergebnisse?

16.5 Pflegeforschung

16.5.1 Die Forschungsfrage

Sobald das allgemeine Thema gefunden ist, muss es verfeinert und auf einen spezifischeren Interessenbereich zugeschnitten werden. Wenn Sie einen Bibliothekar bitten, die entsprechende Literatur als Hintergrundlektüre zu finden, können Sie ein besseres Verständnis für das Thema entwickeln. Für die Fokussierung können Gespräche mit Kollegen über das Thema, die Zusammenarbeit mit einem Team und die Verwendung von unterstützenden Quellen, wie zuvor beschrieben, hilfreich sein. Bei der Formulierung der Forschungsfrage geht es darum, Ihr Thema als Frage neu zu formulieren. Die Fragestellung muss klar, fokussiert und ethisch sein – und natürlich etwas, das erforscht werden kann. Das PICO-Schema wird genutzt, um die Ergebnisse einer klinischen Fragestellung möglichst übersichtlich aufzubereiten (Kasten 16.2). Es dient als Rahmen und erfordert Reflexion über verschiedene Aspekte von

16.5.2 Designs für die Pflegeforschung

Sobald die Frage klar definiert wurde, ist der nächste Schritt die Identifizierung der geeigneten Methodik, um die Frage möglichst effektiv zu beantworten. Das Forschungsdesign muss auf die eigentliche Fragestellung abgestimmt sein, wobei die Art der Fragestellung die Wahl des Ansatzes bestimmt. Forschungsfragen können explorativ sein (d. h. ohne a-priori-Theorie bezüglich Outcome), um ein Phänomen, über das wir wenig wissen, und dessen Wahrnehmung durch eine Gruppe von Personen zu untersuchen. Für diese Art von Fragestellung bieten sich eingehende Interviews und ein qualitativer Forschungsansatz an. Wenn beispielsweise eine Frage auf die Wirksamkeit einer neuartigen Intervention abzielt, vielleicht im Vergleich zur Standardversorgung, dann könnte eine randomisierte kontrollierte Studie besser geeignet sein.

Zwei übergreifende Forschungskategorien sind die Grundlagenforschung, die zur Gewinnung empirischer Daten (z. B. laborbasierte Studien) verwendet wird, die wahrscheinlich nicht sofort auf die klinische Praxis übertragen werden können, und die angewandte Forschung, die in der Regel für das klinische Umfeld unmittelbar relevant ist. Die Pflegeforschung ist in der Regel angewandte Forschung.

Die Forschung kann auch in experimentelle oder nicht-experimentelle Studien eingeteilt werden. Zwar gilt der experimentelle Ansatz einer RCT als Goldstandard der Evidenz, es ist jedoch nicht immer möglich oder angemessen, diesen Ansatz zu verwenden, zum Beispiel, wenn die Randomisierung unethisch sein könnte. Dies bedeutet nicht, dass Forschung ohne RCT keinen Wert hat; im Gegenteil, gut durchgeführte Forschung wird die Wissensbasis immer erweitern, und Studien, die explorativere Methoden verwenden, sind oft eine Grundlage für klinische Studien. Häufige Ansätze für die Pflegeforschung umfassen deskriptive oder explorative Forschung (z. B. mithilfe von Fragebögen), Korrelationsstudien und experimentelle und quasiexperimentelle Ansätze.

Kasten 16.2 PICO-Schema: Praxisbeispiel, Aslam und Emmanuel (2010)

P: Patient, Problem oder Population	P: Allogene HSZT-Empfänger
I: Intervention	I: Psychologe
C: Comparison (Vergleich)	C: Kein Psychologe
O: Outcome (Ergebnis)	O: Auswirkung auf psychische Belastung

Beispielfrage mit PICO-Schema:
Wie wirkt sich das Vorhandensein eines Psychologen im multidisziplinären Team (I) im Vergleich zum Nicht-Vorhandensein eines Psychologen (C) bei Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (P) auf die psychische Belastung (O) aus?

Interesse, die untersucht werden sollen. Die Erstellung des PICO-Schemas erfordert Klarheit und Spezifität, was die Auswahl der richtigen Evidenz für die Praxis erleichtert. Die Fragestellung muss präzise sein. Welche Art von Patientengruppe ist

16.5.3 Übersichtsarbeiten

Da immer mehr Forschungsergebnisse produziert und veröffentlicht werden, ist denkbar, dass bereits Antworten auf Forschungsfragen vorliegen, aber manchmal fehlt die Zusammenführung, kritische Bewertung und Interpretation einzelner Studien in einem einzigen Dokument. Hier sind Übersichtsarbeiten über die Literatur zur Identifizierung der Evidenzbasis selbst Forschungsquellen. Systematische Übersichtsarbeiten sind im Bereich der Krankenpflege häufiger geworden. Sie wenden Strategien an, um Verzerrungen zu begrenzen und einschlägige Studien von Interesse systematisch kritisch zu bewerten und zusammenzufassen (Greener und Grimshaw 1996). Dies bedeutet, dass definierte Ziele für die

Kasten 16.3 Systematische Übersichtsarbeiten im HSZT-Setting

In der Übersichtsarbeit von Chaudhry et al. (2016) wurden die Inzidenz und die Ergebnisse der oralen Mukositis (OM) bei allogenen HSZT-Patienten und deren Zusammenhang mit Konditionierungsregimes analysiert. Dabei wurden 395 Patienten in 8 Studien mit geeignetem myeloablativem Regime und 245 Patienten in 6 Studien mit geeigneter intensitätsreduzierter Konditionierung (RIC) untersucht. Schwere Mukositis (definiert als Grad 2 bis 4 oder Grad 3 und 4, je nach Definition des Schweregrads in der Studie) trat bei 79,7 % der mit einem myeloablativen Regime behandelten Patienten und 71,5 % der mit intensitätsreduzierter Konditionierung behandelten Patienten auf. RIC-Regimes führten zu einer hohen Inzidenz von OM, ähnlich wie MA-Regimes.

Riley et al. (2015) untersuchten die Wirkungen einer oralen Kryotherapie bei behandelten Krebspatienten. Sie beschäftigten sich mit 14 randomisierten kontrollierten Studien und analysierten 1.280 Teilnehmer. Nach hochdosiertem Melphalan vor HSZT reduziert die Kryotherapie eine erhebliche orale Mukositis. Die Größe der Reduktion konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Durchsicht, Kriterien für die Aufnahme der Studie, ein organisierter Ansatz für die Suche in Datenbanken und eine klar definierte Methode für die kritische Beurteilung, Analyse und die nachfolgende Synthese von Daten vorliegen müssen. Systematische Übersichtsarbeiten können Forschungsergebnisse aus kleineren Einzelstudien zusammenführen, um einen breiteren Überblick über Erkenntnisse zu geben, in dem „weniger relevante“ Erkenntnisse mehr Gewicht erhalten oder ausgeschieden werden können. Kasten 16.3 beschreibt zwei Beispiele für systematische Übersichtsarbeiten im HSZT-Setting.

16.5.4 Forschung mit quantitativen, qualitativen und gemischten Methoden

Forschung lässt sich generell in drei Gruppen unterteilen – in Ansätze mit quantitativen, qualitativen und gemischten Methoden. Die quantitative Forschung ist insbesondere auf die theoretische Prüfung und die Beziehungen zwischen Variablen (Faktoren, die entweder innerhalb eines experimentellen Designs verändert werden, wie Mundspülung in der Mundpflege, oder durch solche Veränderungen beeinflusst werden, z. B. Grad der oralen Schmerzen/Mukositis) ausgerichtet, wobei Messinstrumente (z. B. Schmerzskala) numerische Daten liefern, die einer statistischen Analyse unterzogen werden können (Creswell 2014). Beispiele für quantitative Designs sind diejenigen, die numerische Daten erbringen, wie Experimente oder klinische Prüfungen (oft von Pharmaunternehmen oder akademischen Gruppen gesponsert, die Forschungsprojekte koordinieren), Beobachtungen (mit Häufigkeiten befasst) und Umfragen mit geschlossenen Fragen (unter Verwendung von Fragebögen, persönlich, online oder telefonisch). Am anderen Ende des Spektrums konzentriert sich die qualitative Forschung auf das Verständnis von Bedeutungen und Erfahrungen von Menschen, auch in einem vordefinierten Kontext (Kielmann et al. 2011). Forscher, die diese Methoden verwenden, haben keine Theorie, auf der sie ihre Arbeit aufbauen können; stattdessen können sie ihre Ergebnisse verwenden, um eine Theorie zu entwickeln. Beispiele für qualitative Daten sind Interviews, Fokusgruppen und sekundäre Daten (wie schriftliche Berichte oder Meldungen). Sowohl quanti-

Kasten 16.4 Forschung mit gemischten Methoden im HSZT-Setting

Niederbacher et al. (2012) untersuchten die Lebensqualität (LQ) nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT). 44 Patienten wurden nach der Transplantation mindestens 3 Monate lang überwacht und beobachtet. Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Bone Marrow Transplantation (Version 4) bei allen Patienten und in halbstrukturierten, problemorientierten Interviews mit sieben Teilnehmern. Die Autoren verglichen die Ergebnisse der quantitativen und qualitativen Teile mittels Triangulation – eine Methode, die darauf abzielt, das Vertrauen in die Ergebnisse durch die Verwendung von zwei oder mehr unabhängigen Messgrößen zu erhöhen (Bryman 2008). Die Ergebnisse besagten, dass < 25 % mit ihrer LQ sehr zufrieden waren, wobei Frauen niedrigere Werte aufwiesen als Männer. Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Zeitraum nach der HSZT und der LQ ($r_s = 0,338$, $P = 0,025$), insbesondere in Bezug auf die Aspekte Soziales/Familie ($r_s = 0,411$, $P = 0,006$) und emotionales Wohlbefinden ($r_s = 0,306$, $P = 0,043$). Die Interviews zeigten jedoch Abhängigkeit und Arbeitsunfähigkeit, während gleichzeitig die Unterstützung durch Angehörige und medizinische Fachkräfte sowie eine Verschiebung der Prioritäten erkannt wurden. Durch die Anwendung einer gemischten Methode konnten die Autoren sagen, dass die vergleichbaren quantitativen und qualitativen Teile der Studie einander entsprechende Ergebnisse erbrachten.

tative als auch qualitative Ansätze haben positive und negative Aspekte, und ein neuerer gemischter Forschungsansatz liegt irgendwo zwischen diesen beiden. Eine Kombination aus qualitativen und quantitativen Datenerfassungsmethoden zielt darauf ab, von den Vorteilen jedes Ansatzes

zu profitieren, um eine robuste Methode zur Validierung und Untersuchung von Ergebnissen zu bieten. Gemischte Methoden können innerhalb einer Studie oder in einem Forschungsprogramm verwendet werden, ein Beispiel dafür ist in Kasten 16.4 angeführt.

16.5.5 Klassifikationen der Forschung nach Zeit

Die Forschung kann auch nach der Zeit, in der/über die sie durchgeführt wird, kategorisiert wer-

Kasten 16.5 Querschnittsstudien im HSZT-Setting

Dyer et al. (2016) bewerteten die Sexualität von 421 australischen HSZT-Überlebenden (57 % männlich, 43 % weiblich) und berichteten von sexueller Inaktivität bei 12 % der männlichen und weiblichen Überlebenden und sexuellen Schwierigkeiten bei 51 % der sexuell aktiven männlichen Überlebenden und 66 % der sexuell aktiven weiblichen Überlebenden. Männer berichteten von Erektionsstörungen (80 %) und verminderter Libido (62 %), und weibliche Überlebende berichteten von Libidoverlust (83 %), schmerzhaftem Geschlechtsverkehr (73 %), vaginaler Trockenheit (73 %), weniger sexuellem Genuss (68 %), Verengung der Vagina (34 %) und Vaginalirritation (26 %). Sie untersuchten auch Zusammenhänge und fanden heraus, dass das Alter und eine cGvHD signifikant mit einer sexuellen Funktionsstörung assoziiert sind. Diese Studie ist jedoch die bisher größte; eine Schwäche dieser Studie ist die fehlende prospektive Untersuchung. Es lässt sich nicht schließen, wie sich die sexuelle Funktion im Laufe der Zeit entwickelt. Für manche Ergebnisse ist ein prospektives Design besser.

den. Dies kann etwa retrospektive Studien, prospektive Studien sowie Querschnitts- und Längsschnittforschung umfassen.

16.5.6 Querschnittsstudien

Eine Querschnittsstudie ist eine Beobachtungsstudie, die Daten von einer Gruppe vergleichbarer Personen (Kohorte) oder einer repräsentativen Population zu einem bestimmten Zeitpunkt oder über einen bestimmten Zeitraum erfasst. Sie kann deskriptiv sein und zur Beurteilung bestimmter Belastungen einer Krankheit oder Behandlung in

Kasten 16.6 Längsschnittstudie im HSZT-Setting

Kupst et al. (2002) führten eine prospektive Längsschnittstudie zur kognitiven und psychosozialen Funktion bei pädiatrischen HSZT-Patienten durch. Sie bewerteten die Kinder dreimal: vor der HSZT, 1 Jahr nach der HSZT und 2 Jahre nach der HSZT. 153 Kinder und Jugendliche wurden vor der HSZT und nach einem Jahr untersucht, Daten für 74 Kinder waren nach zwei Jahren verfügbar. Längsschnittanalysen der Wechsler-IQ-Daten wurden an 100 Kindern (longitudinaler exakter Test) und 52 Kindern (Varianzanalyse mit wiederholten Messungen) durchgeführt. Die Ergebnisse der kognitiven Beurteilung zeigten (1) Stabilität der IQ-Scores im Zeitverlauf und (2) die kognitive Funktion vor der HSZT als stärksten Prädiktor. Die Ergebnisse der psychosozialen Beurteilung zeigten (1) eine geringe Prävalenz von Verhaltens- und sozialen Problemen, (2) Stabilität der Funktion im Zeitverlauf und (3) die Funktion vor der HSZT als starken Prädiktor für die spätere Funktion.

einer definierten Population verwendet werden. Eine Querschnittsstudie ist schnell und einfach durchzuführen und gut für die Erstellung von Hypothesen, und ein Beispiel dafür ist in Kasten 16.5 angeführt. Eine Schwäche besteht darin, dass das Ergebnis schwer zu bestimmen ist und Zusammenhänge schwer zu interpretieren sind.

16.5.7 Längsschnittstudien

Eine Längsschnittstudie oder Longitudinalstudie ist eine Alternative zu einer Querschnittsstudie, in der Daten für *dieselben* Patienten über den

Kasten 16.7 Prospektive Studien im HSZT-Setting

Syrjala et al. (2008) berichteten in der längsten Längsschnittstudie in Bezug auf Veränderungen der sexuellen Funktion in den 5 Jahren nach der HSZT, dass 46 % der Männer und 80 % der Patientinnen 5 Jahre nach erfolgter Transplantation sexuelle Probleme haben. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen verschlechterte sich die durchschnittliche Sexualfunktion im Zeitraum vor der Transplantation bis 6 Monate nach der Transplantation. Bei Frauen gab es keine Verbesserung vom Niveau, auf dem sie 6 Monate nach erfolgter Transplantation waren, bis 5 Jahre danach. Bei Männern gab es nach 2 Jahren signifikante Verbesserungen. Eine Schwäche dieser Studie besteht darin, dass die Baseline-Messung vor der Transplantation erfolgt; idealerweise sollte die Baseline-Messung vor der Einleitung der Chemotherapie durchgeführt werden.

Crooks et al. (2014) stellten fest, ob die Verwendung eines Screening-Instruments mit einem Item und einer Problemliste den Distress der Patienten und die Beziehungen überwachen könnte. Alle nachfolgenden Patienten, bei denen zwischen dem 15. Januar 2012 und dem 17. Dezember 2012 eine allogene Transplantation geplant war und die nach erfolgter Aufklärung ihre Einwilligung gegeben hatten, erhielten ein Paket mit einem kurzen demografischen Bogen, einem Distress-Thermometer und einer Problemliste. Die endgültige Stichprobe umfasste 37 Patienten; sie waren etwa 54 Jahre alt, mit einer Spanne von 32 bis 66 Jahren, und es gab mehr Männer (62 %) als Frauen (38 %). Distress wurde beim Transplantationsgespräch, bei der Entlassung sowie 3 und 6 Monate nach der Entlassung gemessen. Unter Verwendung des Distress-Cutoff-Wertes von 4 als Kriterium wiesen 59 % zum Zeitpunkt 1 eine klinisch signifikante Belastung auf, 58 % bei Entlassung, 43 % nach 3 Monaten und 19 % nach 6 Monaten. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung eines Screening-Instruments mit einem Item und einer Problemliste zur Überwachung der psychosozialen Belastung im Zeitverlauf eine potenzielle Methode zur Koordination der Versorgung im Falle von Problemen ist.

Studienzeitraum wiederholt gesammelt werden. Infolgedessen kann sich die Längsschnittforschung je nach Studienziel über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte erstrecken. Ein Beispiel für eine Längsschnittstudie ist in Kasten 16.6 angeführt.

16.5.8 Prospektive Studien

Eine prospektive Studie ist eine besondere Art von Beobachtungsstudie, die einer Gruppe vergleichbarer Personen (Kohorte) im Zeitverlauf folgt, idealerweise mit der Aufnahme vor der Exposition beginnt (Baseline) und dann über einen Zeitraum (longitudinal) beobachtet, ob und wann die Exposition (z. B. HSZT) die Ergebnisse verändert. Auf diese Weise lassen sich mehr Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Ergebnissen identifizieren – Beispiele für prospektive Studien sind in Kasten 16.7 angeführt.

Kasten 16.8 Retrospektive Studie im HSZT-Setting

Aoudjhane et al. verglichen im Auftrag der Acute Leukemia Working Party der EBMT (2005) die Ergebnisse von Patienten mit akuter Myeloblastenleukämie (AML) im Alter von über 50 Jahren, die vor einer HLA-identen HSZT eine intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) erhielten, mit denen von Patienten mit myeloablativem (MA-)Regime. Die Ergebnisse von 315 RIC-HSZT- wurden retrospektiv mit 407 MA-HSZT-Empfängern verglichen. In einer multivariaten Analyse waren nach einer RIC-Transplantation die akute GvHD (II–IV) und die transplantationsbezogene Mortalität signifikant reduziert ($p = 0,01$ bzw. $p < 10^{-4}$) und die Rezidivinzidenz signifikant höher ($p = 0,003$). Es gab zwischen den beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede bezüglich des leukämiefreien Überlebens. Diese Ergebnisse könnten die Grundlage für prospektive Studien zum Vergleich von RIC mit anderen Behandlungsstrategien bei älteren AML-Patienten bilden.

16.5.9 Retrospektive Studien

Eine retrospektive Studie ist eine Studie, die „zurückschaut“, häufig durch Durchsehen der Patientenaufzeichnungen oder Register. Es werden Informationen zusammengetragen und Variablen in Bezug auf ein Ergebnis (z. B. Überleben) untersucht, das bei der Erstellung des Prüfplans zu Beginn der Studie festgelegt wird. Diese Methodik ist nützlich, wenn das Ergebnis von Interesse ungewöhnlich ist und eine prospektive Untersuchung zu groß sein müsste, um machbar zu sein. Retrospektive Studien können vor Beginn einer gezielteren prospektiven Studie durchgeführt werden, um den untersuchten Bereich zu validieren. Ein Beispiel für eine retrospektive Studie ist in Kasten 16.8 zu finden.

16.6 Ethische Fragen in der Pflegeforschung

Während des gesamten Forschungsprozesses ist der Schutz der teilnehmenden Personen von größter Bedeutung. Richtlinien zur ethischen Durchführung klinischer Studien werden sowohl lokal innerhalb von Institutionen als auch national und international bereitgestellt und basieren auf wichtigen Dokumenten wie dem Nürnberger Kodex (1996) und der Deklaration von Helsinki (2002). Zu den Methoden zum Schutz der Menschenrechte gehören der Prozess der Einholung der Einwilligung nach erfolgter Aufklärung von jedem potenziellen Teilnehmer zur Teilnahme an einer Studie sowie die Überprüfung jeglicher Studie und ihrer Dokumentation durch eine unabhängige Ethikkommission.

Der Prozess der Einwilligung nach erfolgter Aufklärung ist mehr als eine Unterschrift auf einem Dokument. Die Teilnehmer müssen sich der Auswirkungen der Teilnahme an der Studie, der potenziellen Risiken und Vorteile, der Anonymität und des Schutzes der Privatsphäre, der Freiwilligkeit ihrer Teilnahme und des Rechts, die Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne negative Konsequenzen zurückzuziehen, bewusst sein. Diese Informationen stehen in der Regel in einem Teilnehmerinformationsblatt und einer zugehörigen Einwilligungserklärung. Dies sind Dokumente, die auch von der unabhängigen Ethikkommission überarbeitet werden. Potenziellen

Teilnehmern sollten diese Dokumente vorgelegt und ihnen Zeit gegeben werden, die Informationen sowohl zu lesen als auch zu begreifen, mit der Möglichkeit, Fragen zu stellen und zu besprechen, damit sie alle Aspekte der Studie klar und vollständig verstehen. Die Ethikkommissionen sollen mit der Beurteilung von Studien vor einer zustimmenden Bewertung jedoch sicherstellen, dass die Interessen des Teilnehmers berücksichtigt werden. Dazu gehört die Beurteilung, ob die Studie ethisch einwandfrei ist, Dokumente wie Teilnehmerinformationsblatt und Einwilligungserklärung vollständig und geeignet sind und ob alle Aspekte des Designs eine korrekte Durchführung der Studie gewährleisten.

Ethische Überlegungen in der Pflegeforschung sind manchmal recht komplex und dieses Kapitel bietet nur einen vereinfachten Überblick. Das Erfordernis einer Genehmigung für die Durchführung von Forschungsarbeiten sollte auf lokaler Ebene mit den Forschungs- und Entwicklungsabteilungen oder mit dem Sekretariat der örtlichen Ethikkommission erörtert werden, die in der Regel in der Lage sind, Ratschläge zu den Arten von Genehmigung/zustimmender Bewertung für die Art der geplanten Forschung zu geben. Dies kann in einigen Fällen auch die Genehmigung durch nationale Aufsichtsbehörden einschließen. Die Forschung sollte erst dann durchgeführt werden, wenn alle erforderlichen Genehmigungen/zustimmenden Bewertungen vorliegen und dokumentiert wurden. Der Prozess der Genehmigung oder zustimmenden Bewertung kann langwierig sein, wenn Änderungen an Dokumenten oder sogar Studienplänen erforderlich sind, um auf die von einer oder mehreren Stellen vorgebrachten Bedenken einzugehen. Dieses Potenzial für Verzögerungen sollte bei der Planung von Forschungsprojekten berücksichtigt werden.

16.7 Schlussfolgerung

Einer der wichtigsten Faktoren für die Pflegeforschung ist, dass wir versuchen, Ergebnisse zu erzielen und unsere Wissensbasis so zu erweitern, dass alles schnell in die klinische Praxis übertragen werden kann. In einem sich so schnell entwickelnden Bereich wie der HSZT hilft die Forschung dabei, Nachweise zu liefern, die die Basis für Versorgungsstandards darstellen, und somit die Sicherheit und Wirksamkeit unserer Praxis bei einer stark gefährdeten Patientenpopulation

zu gewährleisten. Die Planung einer potenziellen Studie ist oft derjenige Teil der Arbeit, der am zeitaufwendigsten ist. Eine richtige Planung ist jedoch unerlässlich, um spätere Verzögerungen (z. B. in der Bewertung durch die Ethikkommission) zu vermeiden. Aus diesem Grund wird Teamwork ebenso dringend empfohlen wie die Unterstützung durch Experten/erfahrene Forscher. Spezifische Details für alle Aspekte des Forschungsprozesses würden den Rahmen dieses Kapitels sprengen. Dies soll vielmehr eine Anleitung für die wichtigsten Aspekte sein, die für einen erfolgreichen Abschluss eines Projekts durchdacht werden müssen. Die Forschung ist ein integraler Bestandteil der Zukunft der HSZT, und als qualifizierte Pflegefachpersonen sind wir verpflichtet, unsere Patienten auf jede nur erdenkliche Art und Weise zu versorgen. Und zuletzt muss hier noch darauf hingewiesen werden, dass negative Ergebnisse genauso nützlich sein können wie positive, vielleicht sogar nützlicher. Lassen Sie sich bitte von einem etwaigen negativen Ergebnis nicht von der Publikation abhalten.

Literaturhinweise

- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frassonni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19:2304–12.
- Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: a critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):47–50.
- Bryman A. *Social research methods*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Kremers WK, Phillips GL, Hashmi SK. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605–16.
- Creswell JW. *Research design: qualitative, quantitative and mixed methods approaches*. 4th ed. London: Sage; 2014.
- Crooks M, Seropian S, Bai M, McCorkle R. Monitoring patient distress and related problems before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2014;12(1):53–61.

- Declaration of Helsinki. (As amended in Tokyo, Venice, Hong Kong and Somerset West and Edinburgh) October 2000; 2002.
- Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L, Hogg M, Huang G, Tan J, Ward C, Kerridge I. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol*. 2016;172(4):592–601.
- Greener J, Grimshaw J. Using meta-analysis to summarise evidence within systematic reviews. *Nurse Res*. 1996;4:27–38.
- Kielmann K, Cataldo F, Seely J. Introduction to qualitative research methodology. Manual, UK.Gov website; department for international development; 2011.
- Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, Murray K, Casper J. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:609–17.
- Molassiotis A. Nursing research within bone marrow transplantation in Europe: an evaluation. *Eur J Cancer Care*. 1997;6(4):257–61.
- Niederbacher S, Them C, Pinna A, Vittadello F, Mantovan F. Patients' quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(4):548–59.
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD011552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011552.pub2>.
- Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood*. 2008;111(3):989–96.
- The Nuremberg Code. *Br Med J*. 1996;313:1448. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7070.1448>.
- Twycross A, Shorten A. Service evaluation, audit and research: what is the difference? *Evid Based Nurs*. 2014;17(1):65–6.

Open Access Dieses Kapitel ist gemäß den Bedingungen der „Creative Commons Attribution 4.0 International License“ lizenziert, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange der/die Originalautor(en) und die Quelle entsprechend genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitgestellt wird und etwaige Änderungen angegeben werden.

Die Bilder oder sonstiges Fremdmaterial in diesem Kapitel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten, sofern in einer Quellenangabe zu dem Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Kapitels enthalten ist und Ihr Verwendungszweck gesetzlich nicht erlaubt ist oder die zulässige Nutzung übersteigt, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen.

