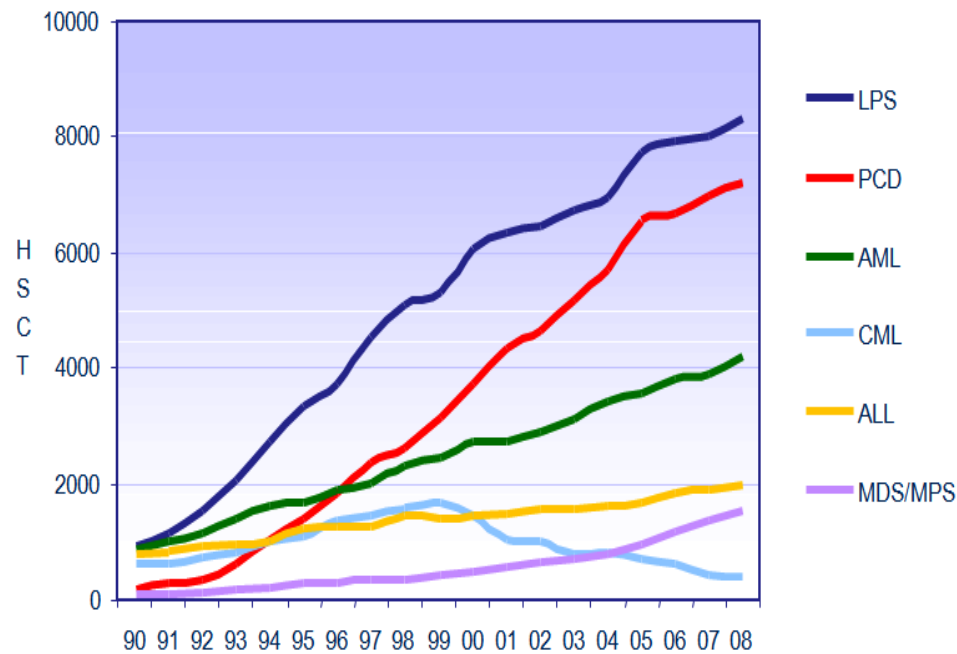


Spätfolgen nach hämopoietischer Stammzelltransplantation (HSCT)

Das Leben nach Transplantation

André Tichelli

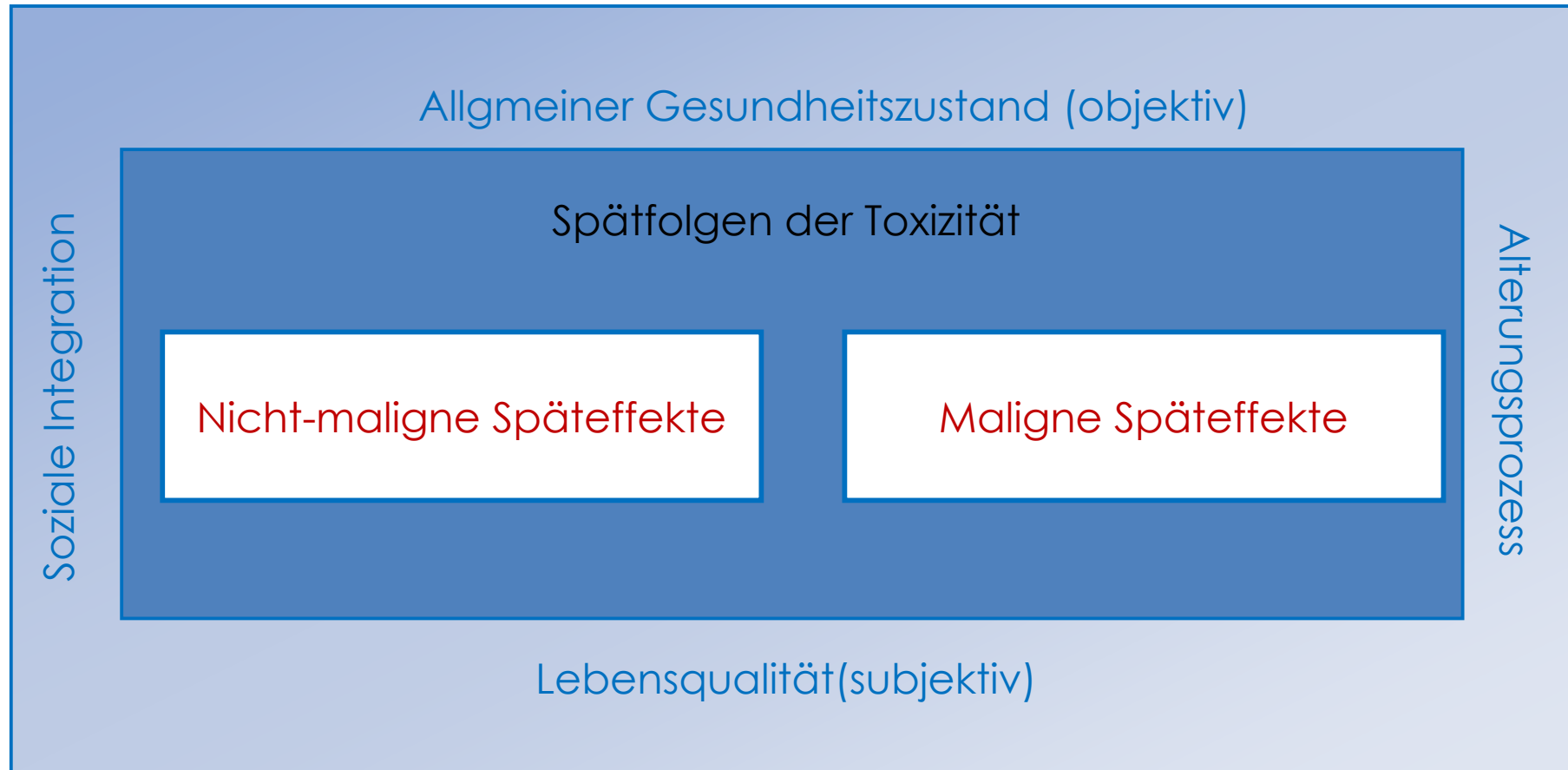
Weshalb ist dies Thema relevant ?



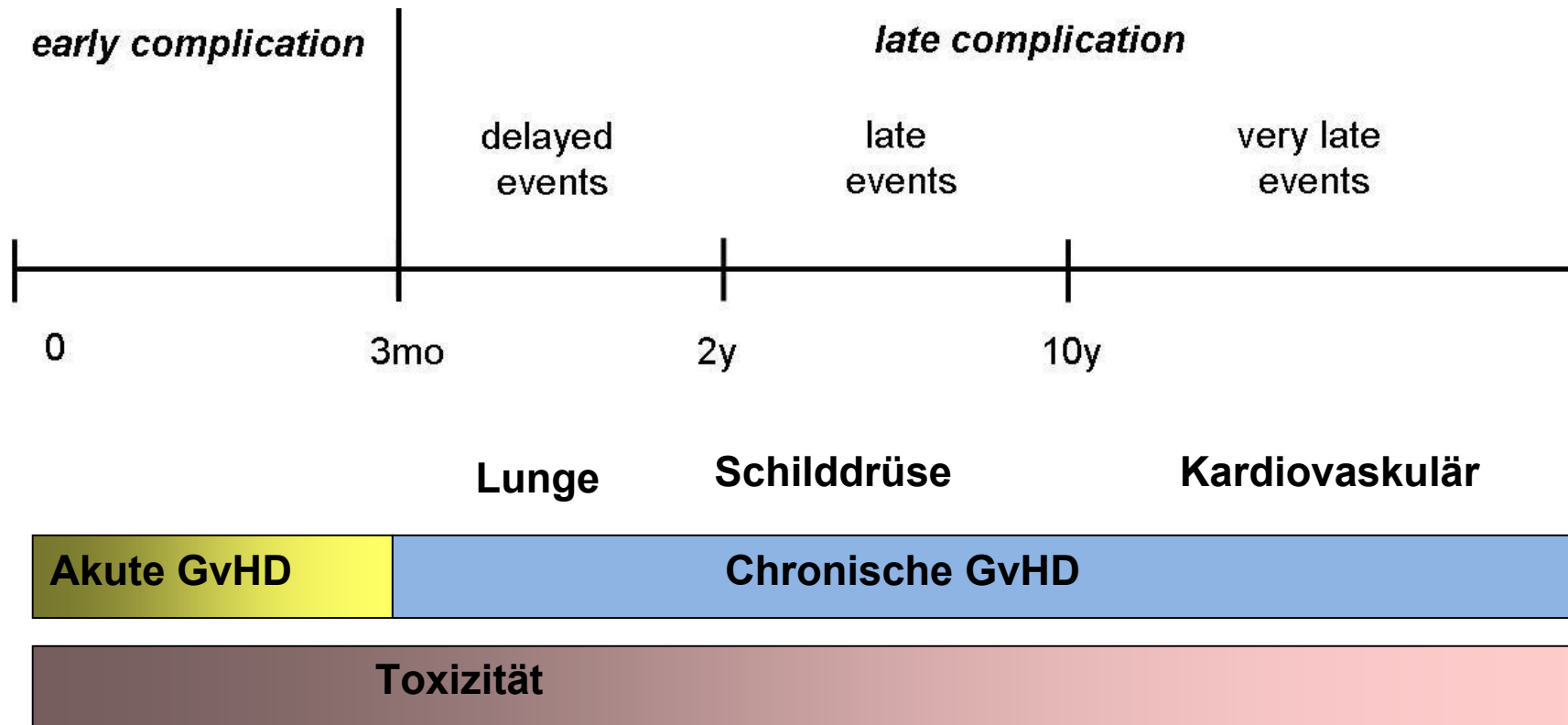
Ziel der HSCT

- Heilung der Grunderkrankung
- Vollständige Erholung des Gesundheitszustandes
- Normales physisches und psychisches Wohlempfinden
- Soziale Integration

Langzeitüberleben - Leben nach der HSCT

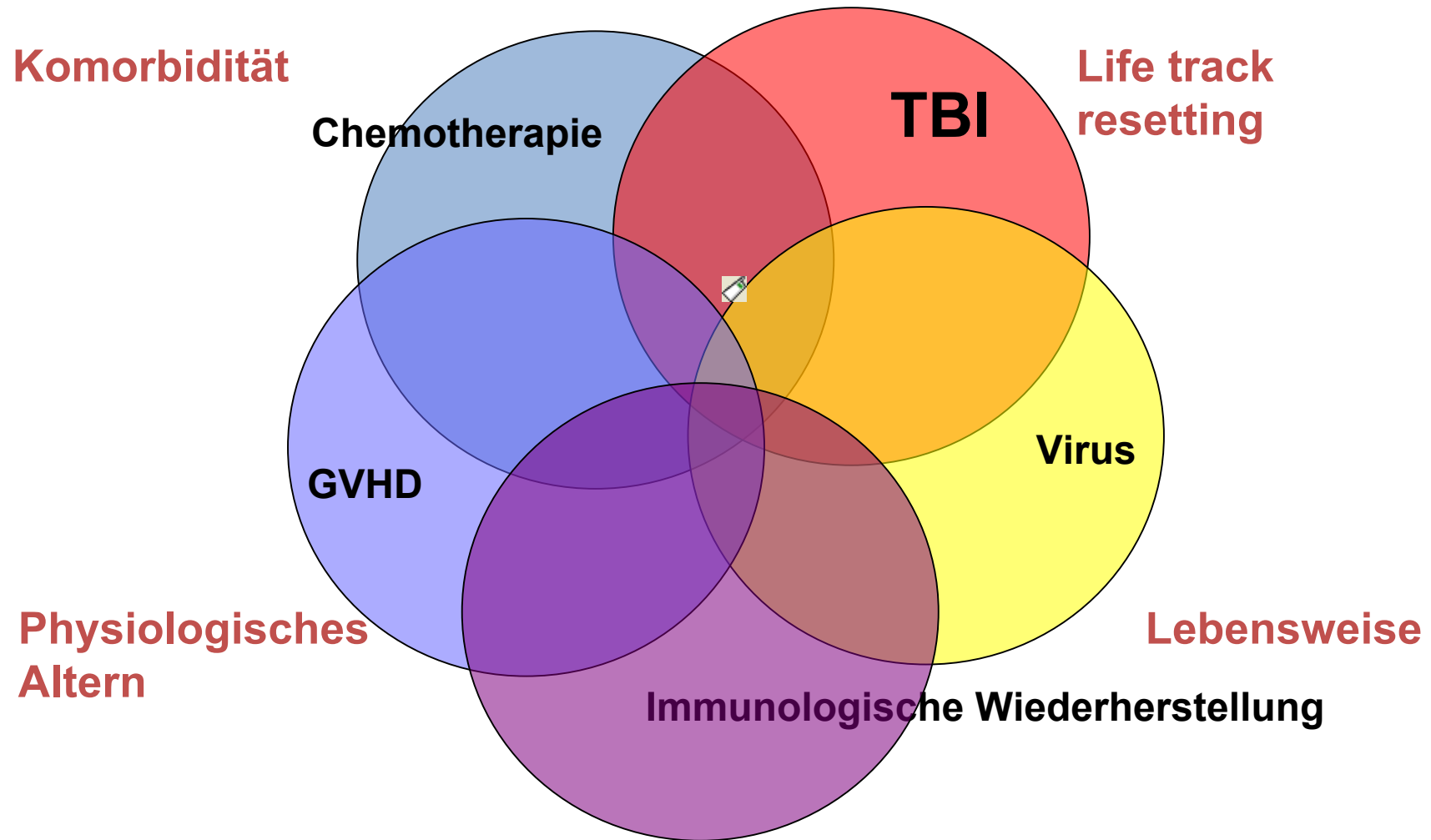


Was wird als Spätfolge bezeichnet?



Jeder Effekt, welcher Folgen auf das Langzeitüberleben hat

Was beeinflusst das Langzeitüberleben?



Das Wissen über Spätfolgen

- Nicht einfach Auflistung von „bad news“
 - Nicht alle Spätfolgen werden auftreten
- Wissen ist besser als glauben
 - Keine Vogelstrauss Politik
- Risikofaktoren kennen
- Vorbeugende Massnahmen
 - Was kann man tun?





➡ Nicht-maligne Spätfolgen

Spätfolgen auf das Auge

Katarakt

- Katarakt (Grauer Star)
 - Bestrahlung
 - Typ der Bestrahlung
 - Steroids
- Keratoconjunctivitis sicca
 - Teil des Sicca Syndroms
 - Risiko Faktoren
 - Bestrahlung
 - Chronische GvHD
 - Infektion

Keratoconjunctivitis sicca

Was kann man tun?

Kararakt

- Präventiv
 - TBI in fraktionierten Dosen
 - Alternative Konditionierung
 - Steroide reduzieren
- Therapie
 - Operation

Sicca Syndrom

- Systemische Behandlung der GvHD
- Lokale Therapie
 - Augentropfen
 - Salben

Spätfolgen der Knochen und Gelenke

Osteoporose

- Reduzierte Knochendichte
- Gesteigertes Risiko Knochenbrüche

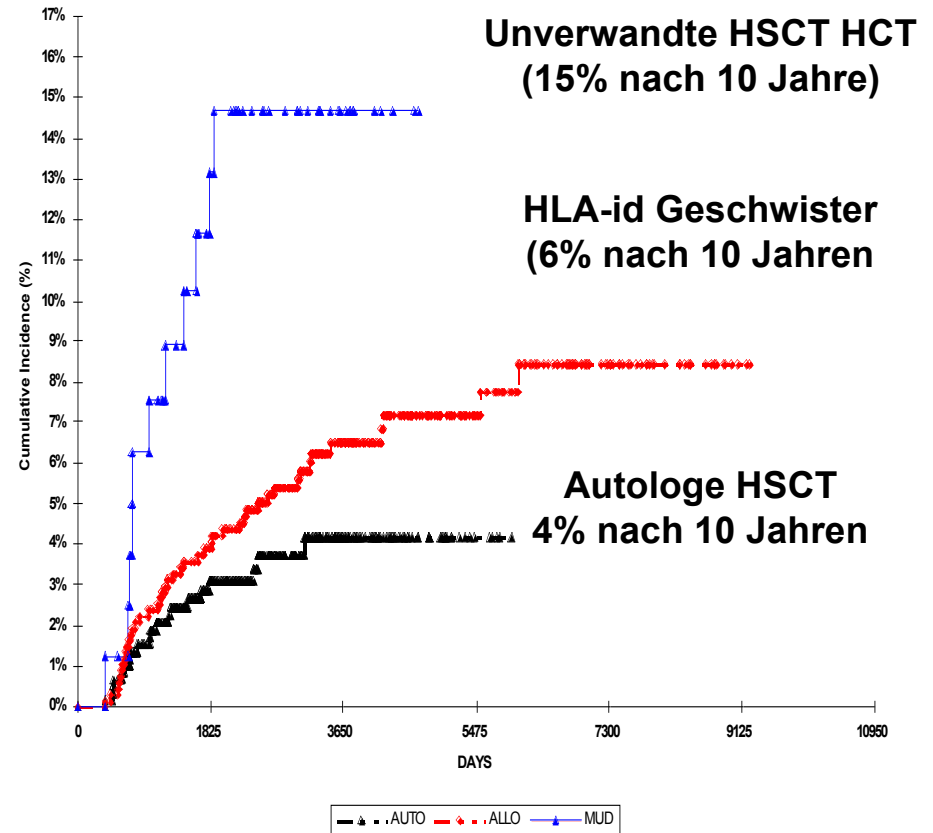
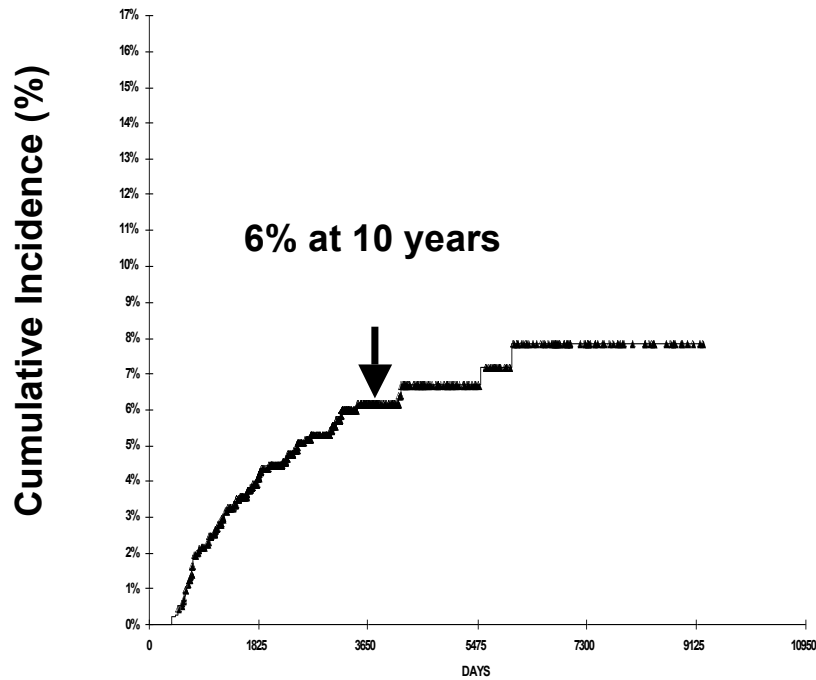
- Risiko Faktoren
 - TBI
 - Chronische GvHD
 - Steroide, CSA
 - Prolongierte Inaktivität
 - Hormoneller Mangelzustand

Avaskuläre Knochennekrosen

- Schmerzen
- Gelenke (Hüften)
- Risiko Faktoren
 - Steroide und TBI
- Frühzeitiges Erkennen mittels MRI



Wie häufig sind avaskuläre Knochennekrosen nach HSCT?



Was kann man tun?

Osteoporose

- Präventiv
 - Hormonelle Substitution
 - Physische Aktivität
 - Steroide reduzieren (?)
 - Bestimmung der Knochendichte
- Behandlung
 - Calcium / Vitamin D
 - Bisphosphonate

Osteonekrose

- Schmerzbehandlung
- Orthopädische Massnahmen
- Chirurgie
- Steroidreduktion (?)

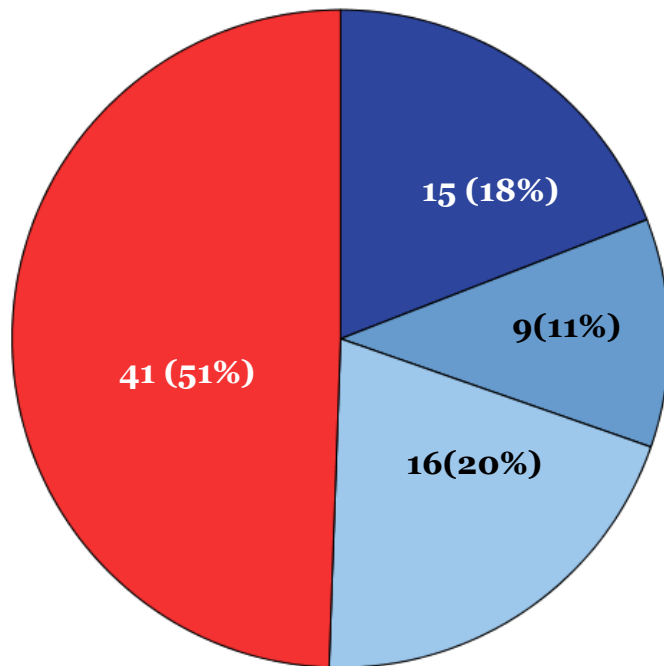
Fertilität und Schwangerschaft nach HSCT

	Frauen		Männer	
	Total	Schwangerschaft	Total	Schwangerschaft
Total	7'615	113 (1.5%)	10'467	119 (1.1)
Allogen	3'695	74 (2%)	5'124	93 (1.8%)
Autolog	3'920	39 (1%)	5'343	26 (0.5%)
Leukämie	3713	32 (0.9%)	5152	59 (1.4%)
SAA	385	47 (12.2%)	605	32 (5.3%)
Myelom	323	1 (0.3%)	485	2 (0.4%)

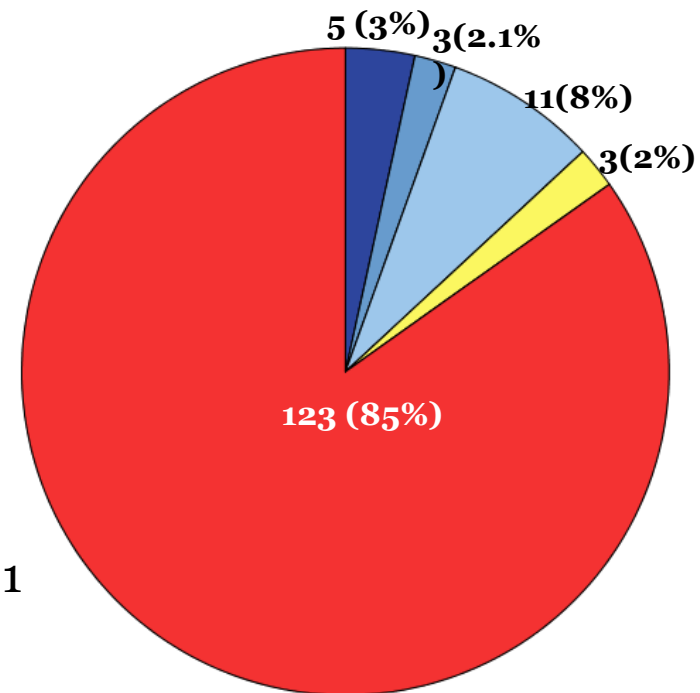
SAA: schwere aplastische Anämie

Einfluss der TBI auf die Erhaltung der Spermatozoiden

ohne TBI n = 81



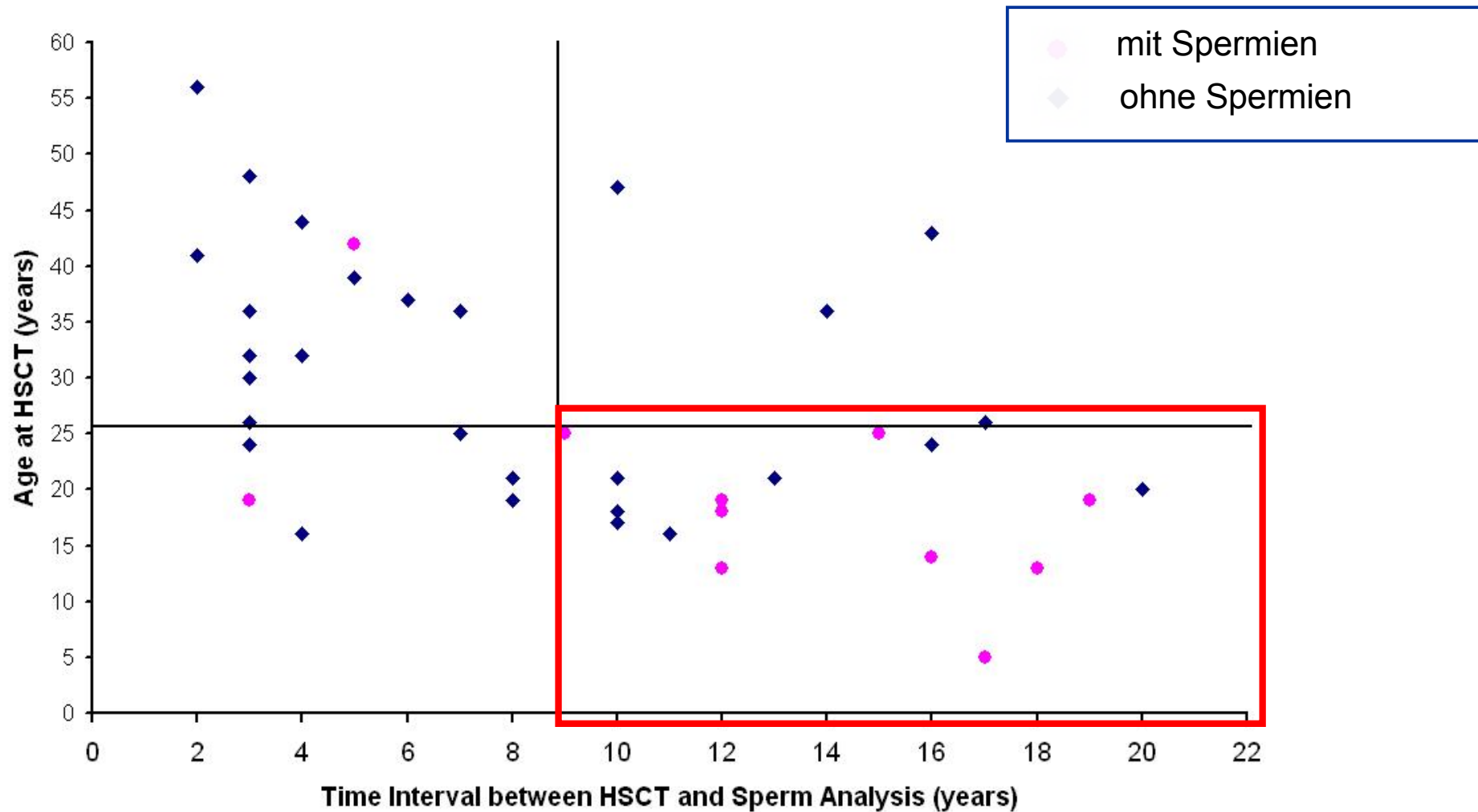
mit TBI n= 145



$p < 0.0001$

- Normozoospermic ($\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$)
- Oligozoospermic (5 to $20 \times 10^6/\text{ml}$)
- Severely Oligospermic ($< 5 \times 10^6/\text{ml}$)
- Cryptospermic (only in microscopic observation)
- Azoospermia

Fertilität beim Mann



Was kann man tun?

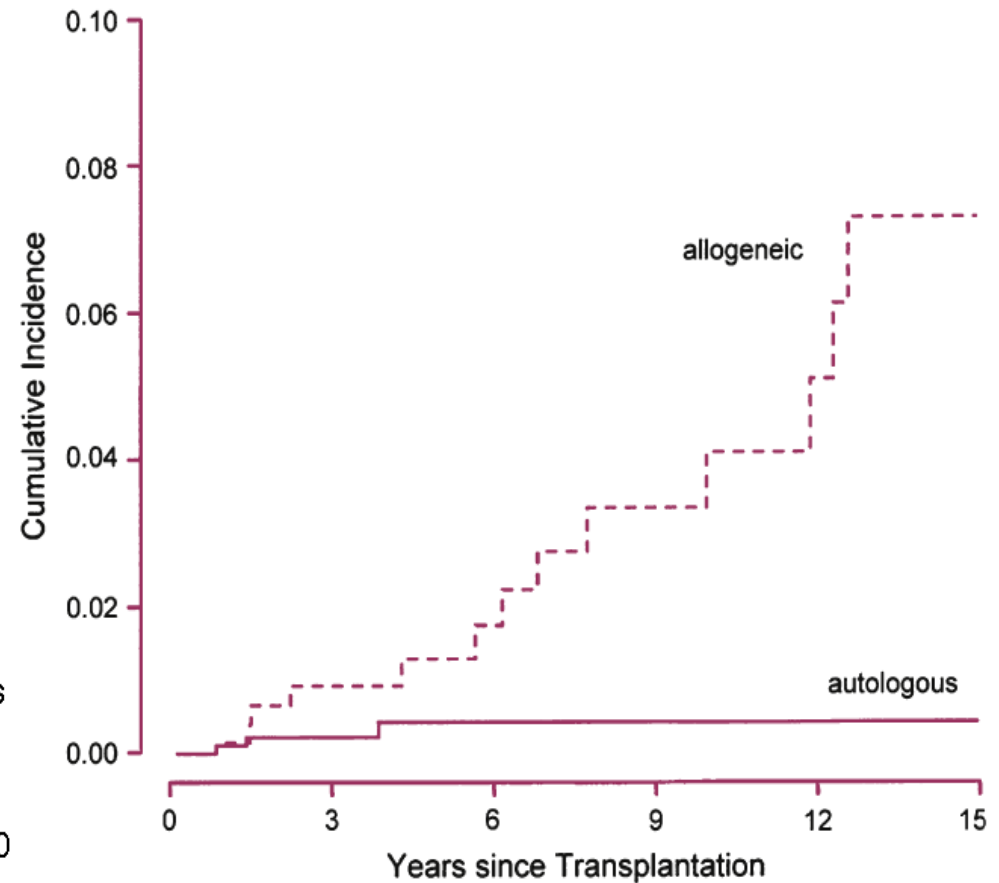
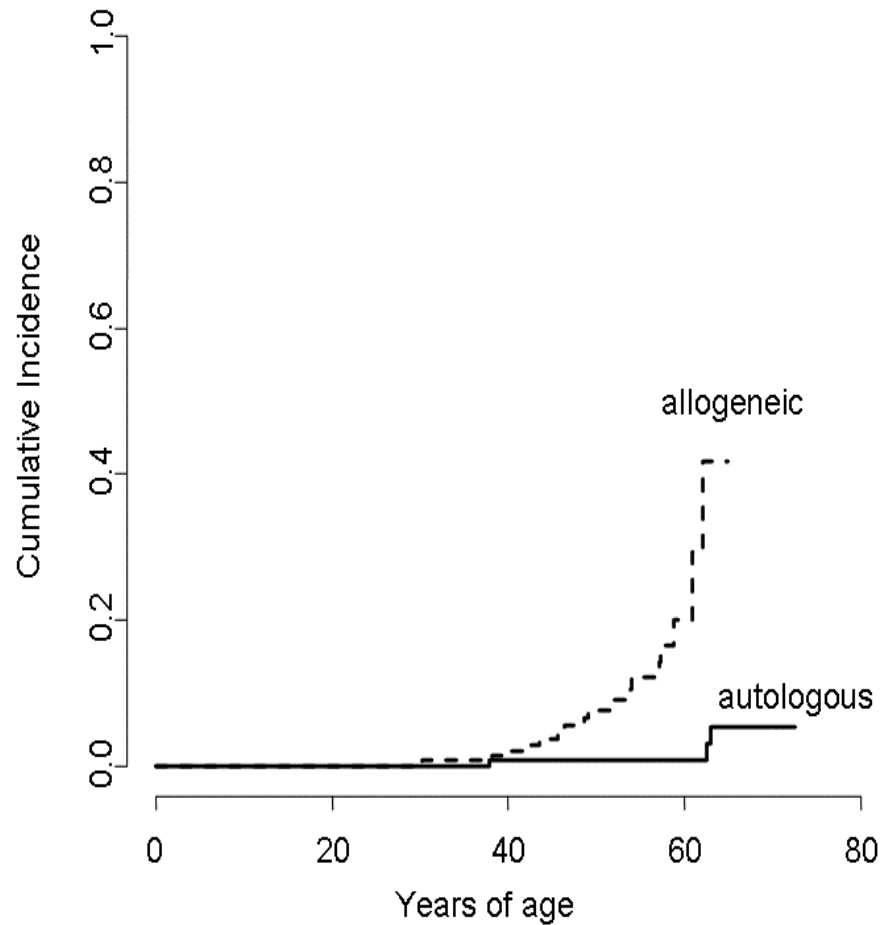
- Prätransplantäre Beratung
 - Risiken / Möglichkeiten
 - Assistierte Konzeption
 - Adoption
- Einfrieren von Sperma/Ovarien/Embryonen
 - Nicht immer möglich
- Konditionierung
- Posttransplantäres Monitoring der Gonadenfunktion
 - Antikonzeption falls notwendig
 - Hormonelle Substitution

Kardiovaskuläre Spätfolgen nach HSCT

- Herz
 - Myokardinfarkt
 - Angina pectoris
- Gehirndurchblutung
 - Schlaganfall
- Periphere Zirkulation
 - Gangrän

Früher und häufiger nach allogener HSCT

RR: 2.2; 95%CI: 1.19-5.27; P=0.009)



Weshalb sollten wir die Ursache kennen?

Parameter	CV Ereignisse		<i>P-value</i>
	With N=20	Without N=528	
Arterielle Hypertonie	14 (70%)	59 (13%)	<0.001
Diabetes mellitus	5 (25%)	26 (6%)	0.001
Dyslipidemie	11 (58%)	65 (15%)	<0.001
BMI ≥ 25 mg/m ²	10 (56%)	128 (33%)	0.044
Rauchen	7 (41%)	49 (12%)	0.001
Immobilität	12 (75%)	142 (44%)	0.014

Was kann man tun?

- Lebensweise
 - Gesund leben ist besser - Essgewohnheiten
 - Nicht rauchen
 - Regelmässiges Training
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
 - Systematisch bei der Jahreskontrolle untersuchen
 - Blutdruck behandeln
 - Dyslipidämie (Cholesterin) behandeln
 - Diabetes gut einstellen

Nicht-maligne Spätfolgen nach HSCT

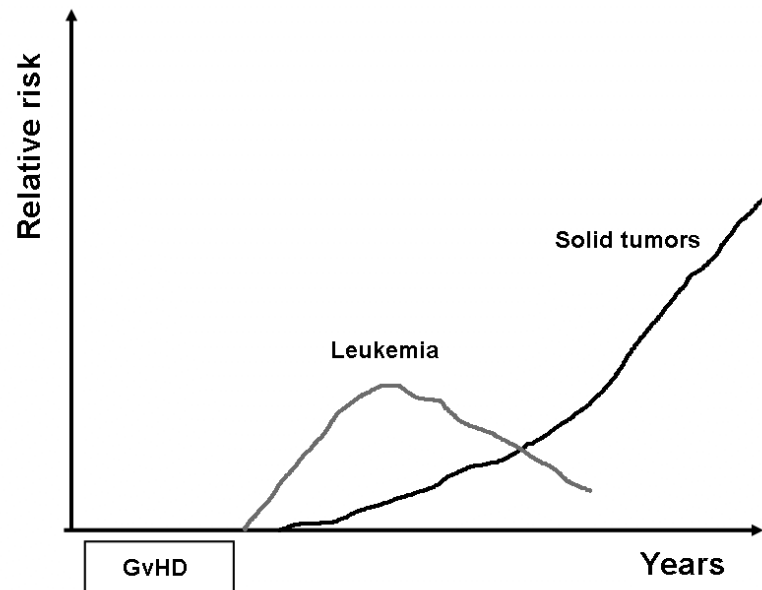
- Endocrine dysfunction
 - Thyroid function
 - Gonadal, fertility
 - Growth and development
- Skeletal disorders
- Ocular problems
- Respiratory tract problems
 - Restrictive lung disease
 - Obstructive lung disease
- Salivary function and dental problems
- Liver complication
- Vascular complications

Jedes Organ kann nach HSCT Folge einer Spätkomplikation sein



➡ Maligne Spätfolgen

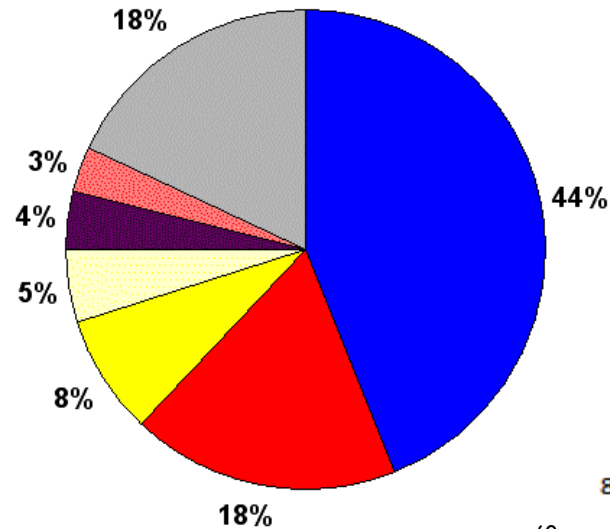
Typ sekundärer malignen Spätfolgen nach HSCT



- Rezidiv der Grundkrankheit
- Leukämie
 - Autologe HSCT
- Solide Tumoren
 - Autologe und allogene HSCT

Rezidiv der Grundkrankheit

- relapse
- cGvHD
- infection
- secondary cancer
- late pulmonary toxicity
- late cardiac toxicity
- other causes



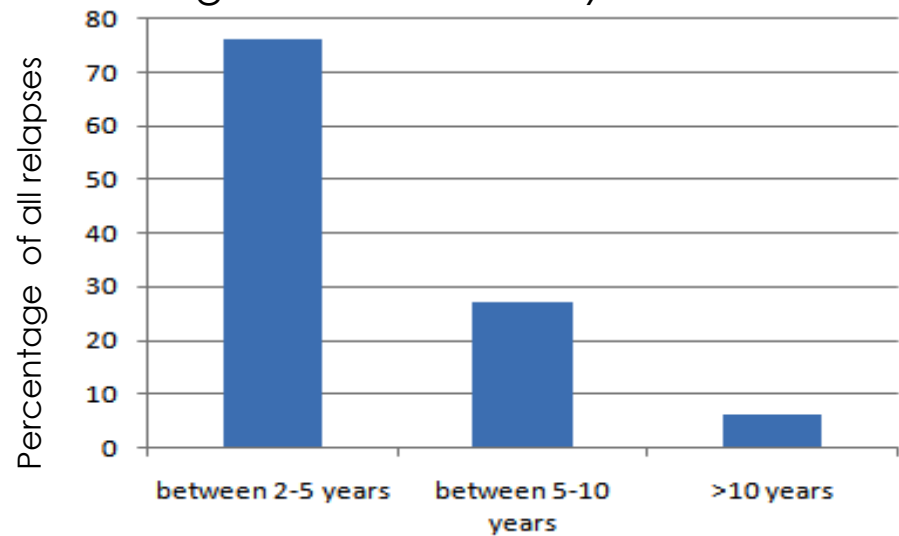
Häufigste Todesursachen in den ersten 5 Jahren

Duel T et al. Ann Intern Med. 1997; 126; 184-192

Mit längerem Überleben, nimmt die Rezidivrate ab

Bhatia S. et al. Blood. 2007; 110: 3784 - 3792

Long term survivors ≥ 2 years after HSCT



Grundregeln des Rezidivs

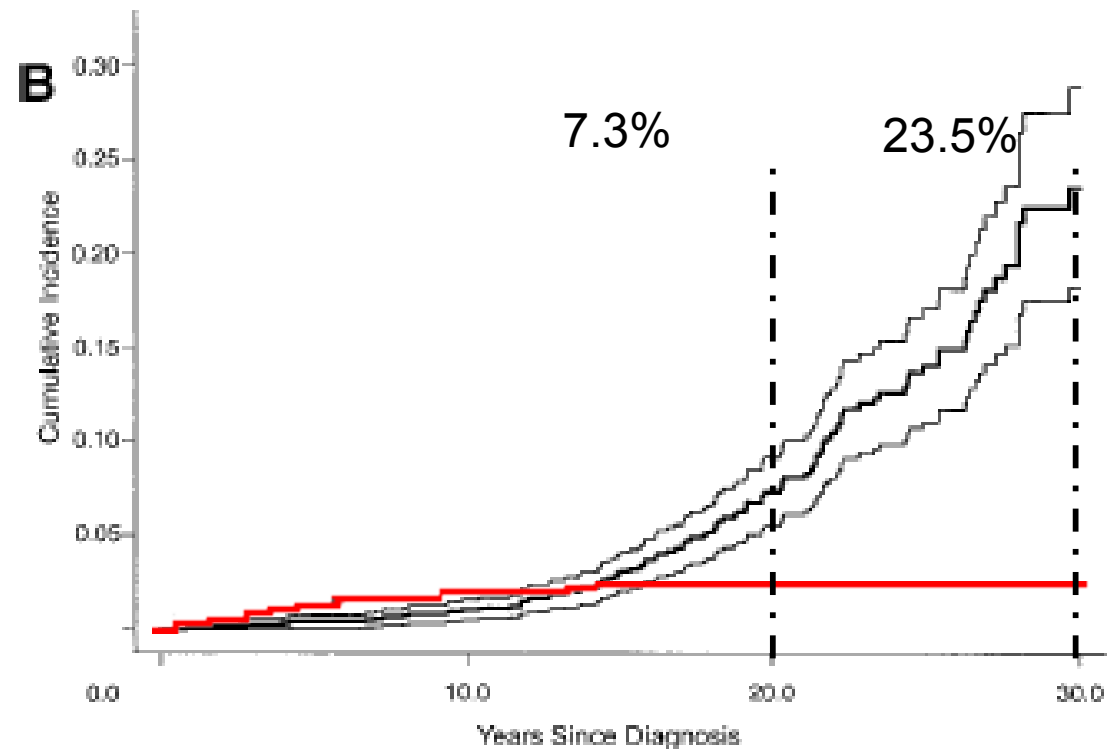
- Zeitpunkt des Rezidivs
 - Meisten in den ersten 2 Jahren
 - Je länger das Zeitintervall seit HSCT, desto geringer das Risiko eines Rezidivs
- Abhängig von der Grundkrankheit
 - Maligne Erkrankung (Leukämie, Lymphom, Myelom)
 - Aplastische Anämie
- Stadium der Krankheit
 - Remission, chronische Phase
 - Fortgeschrittene Phase
- Risikofaktoren
- Graft versus Leukämie Effekt
 - Autolog, syngene, allogene

Leukämie nach autologer HSCT

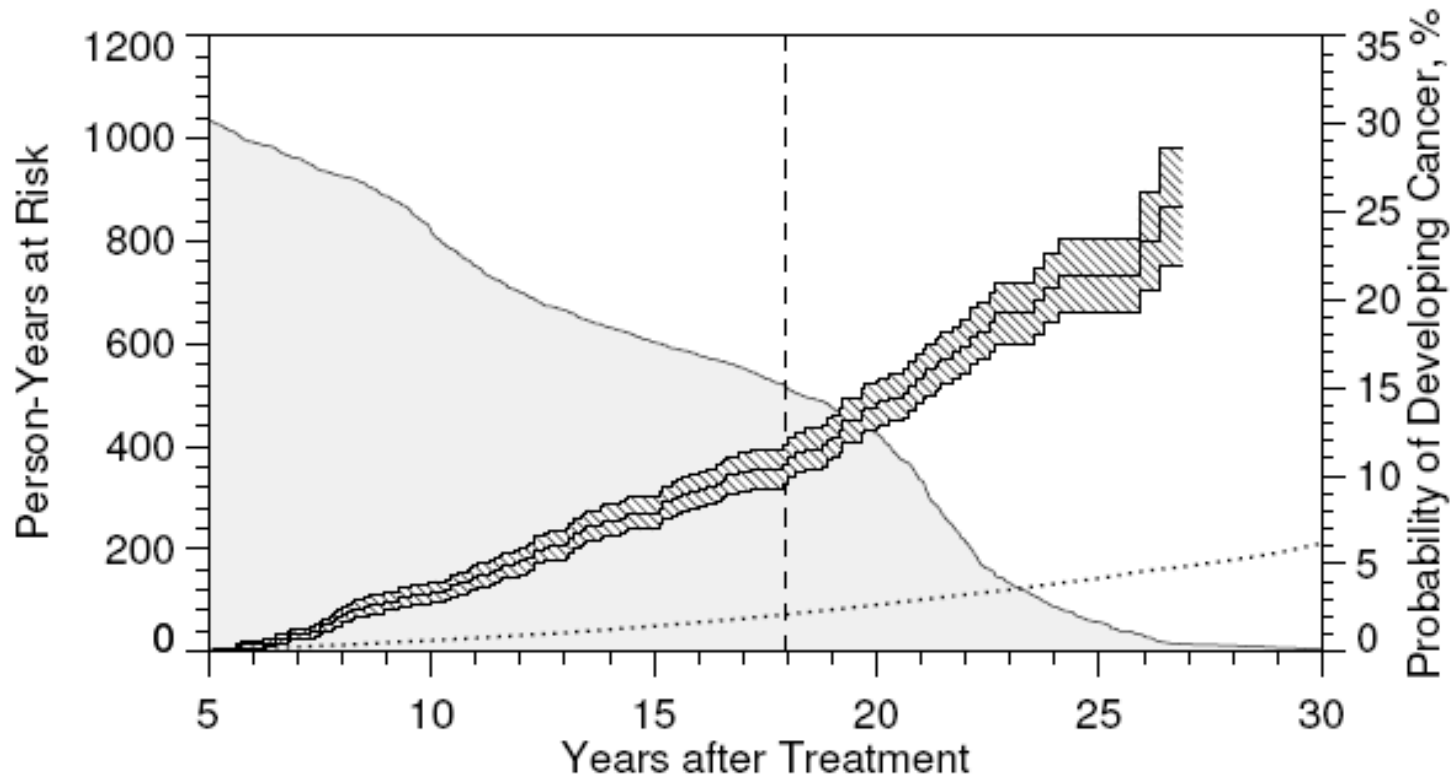
- Im Zusammenhang mit der Chemotherapie und/oder Radiotherapie
 - Vorgeschichte (Behandlung)
 - Dosis Chemotherapie / Radiotherapie
- Abhängig vom Typ der Grundkrankheit
 - Lymphom > Brustkrebs > Autoimmunerkrankung und aplastische Anämie
 - Bei wenig Vorbehandlung, sehr niedriges Risiko

Solide Tumoren bei Morbus Hodgkin ohne HSCT

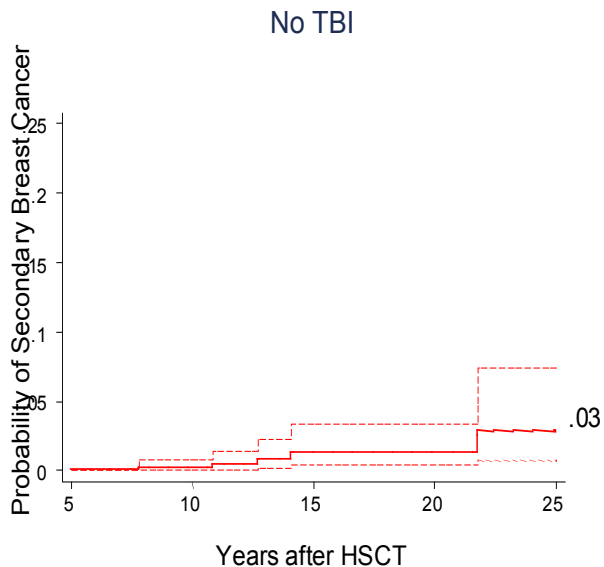
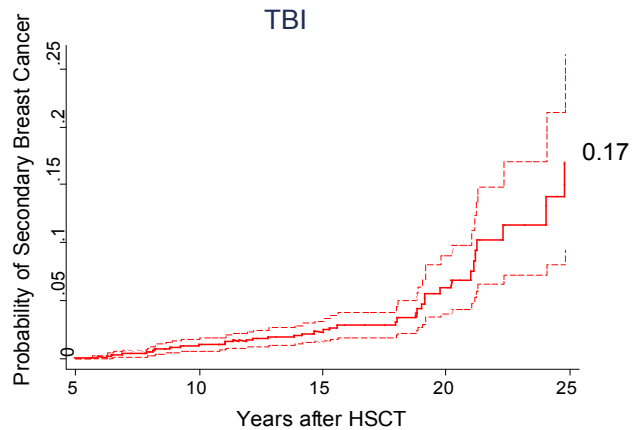
- Hodgkin Erkrankung
 - 18.5 Risiko
 - Brustkrebs
 - Schilddrüse
 - Kolonkarzinom
- Risiko Faktoren
 - Bestrahlung



Solide Tumoren nach allogener HSCT



Welche sekundären Tumoren findet man?



- Mund und Rachen
 - Chronische GvHD
- Schilddrüse
 - Bestrahlung
- Leber
 - Hepatitis, Eisenüberladung (?)
- Brustkrebs
 - Bestrahlung
 - Ganzkörperbestrahlung

Was kann man tun?

- Frühzeitige Erfassung
 - Selbstuntersuchung
 - Brust
 - Mund
 - Haut
 - Schilddrüse (Knoten)
 - Mammographie ab 40 Jahren
 - Regelmässige Kontrollen im Transplantationszentrum
 - Gezielte Untersuchungen
- Frühzeitige Behandlung

- 
- Gesundheitszustand
 - soziale Integration

Erfassung des Gesundheitszustandes: Karnofsky Score

100%	normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90%	normal Aktivität möglich, diskrete Symptome, wenig Krankheitszeichen
80%	normal Aktivität mit gewissen Einschränkungen, ein paar Symptome und Krankheitszeichen
70%	Selbstbetreuung möglich, normale tägliche Aktivität nicht möglich
60%	Auf äussere Hilfe angewiesen, kann die Mehrheit der eigenen Bedürfnisse erfüllen
50%	Ist regelmässig auf äussere Hilfe angewiesen, braucht regelmässig medizinische Unterstützung
40%	behindert, benötigt spezielle Hilfe und Betreuung

Gesundheitszustand und soziale Integration

Karnofsky Score (n)	Patienten 647	%
<100%	125	19%
90%	81	12%
80%	33	5%
≤70%	11	2%

Soziale Aktivität (n)	Patienten 570	%
Vollzeit	510	89%
Teilzeit	28	5%
Keine Aktivität	32	6%

Was beeinflusst den Gesundheitszustand nach HSCT ?

Ursachen	Karnofsky Score			Total
	90%	80%	≤70%	
Chronische GvHD	45	18	9	72
Katarakt	24	8	2	34
Knochenprobleme	11	6	-	17
Neuropsychologische Störungen	7	7	1	15
Lungen Probleme	6	1	2	9
Sekundäre Tumoren	7	1	1	9

Andere Aspekte der sozialen Integration nach HSCT

- Ehestand
 - Weniger häufig verheiratet als der Spender
- Arbeitsplatz und professionelle Integration
 - Schwierigkeit einen Arbeitsplatz zu behalten / erwerben
- Versicherung
 - Schwierigkeit eine Lebensversicherung / Krankenversicherung abzuschliessen
 - Abhängig von den nationalen Regelungen
- Adoption
 - Schwierigkeit ein Kind zu adoptieren auch bei „Langzeitüberlebenden“

Was kann man tun?

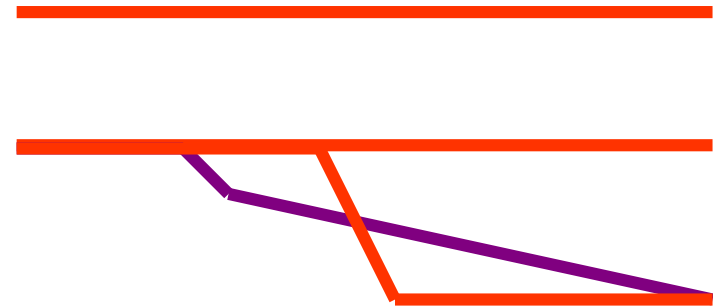
- Wahrnehmung und Beratung
- Verbindung mit
 - Medizinische Fachspezialisten
 - Soziale Organe / Behörden
 - Patientenorganisationen
- Umschulung
- Individuelle Lösungsansätze



➡ Lebensqualität (Quality of life)
und Sexualität

Was ist Lebensqualität (QoL) ?

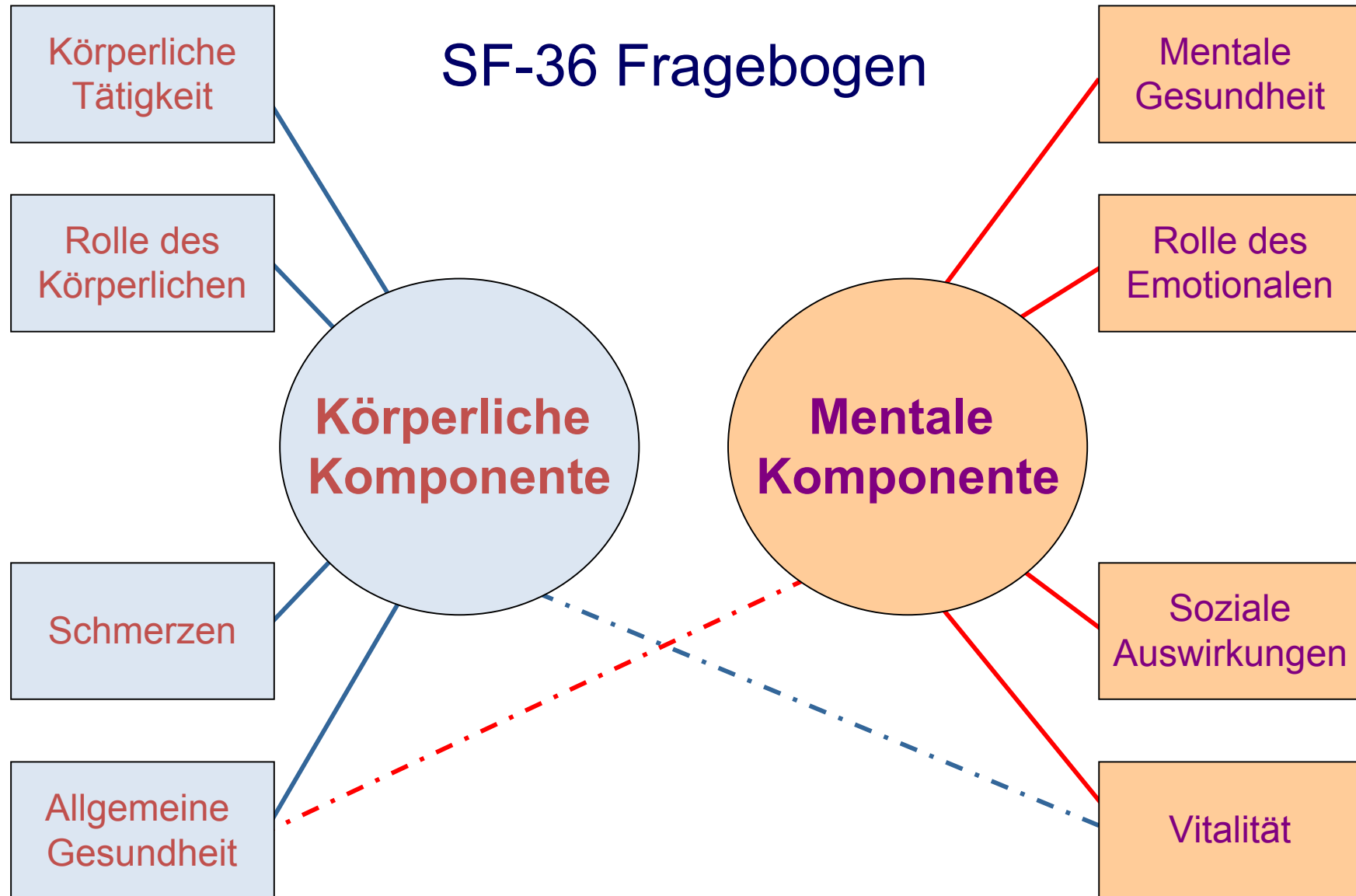
- Eine subjektive Wohlempfindung
 - Sozial
 - Emotional
 - Gesundheit und physisches Wohlempfinden
- Reduzierte Lebensqualität ist eine Lücke zwischen
 - Erwartungen
 - Wahrnehmung des Gesundheitszustandes



Lebensqualität eines Individuums

- Die Wahrnehmung des Wohlbefindens
 - Kann bei zwei Individuen mit gleichem Gesundheitszustand unterschiedlich sein
 - Kann sich über die Zeit bei einer Person mit gleichen Gesundheitszustand ändern
- Patienten mit unterschiedlichen Erwartungen werden über unterschiedliche Lebensqualität berichten
- Wie kann man eine subjektive Lebensqualität objektiv erfassen ?

SF-36 Fragebogen



Körperliche Komponente auf die QoL

Körperliche Tätigkeit	Tägliche physische Aktivitäten, z.B. beim Baden, Ankleiden, Spazieren, Sport Betreiben
Rolle des Körperlichen	Probleme bei der Arbeit oder bei anderen täglichen Tätigkeiten die aus der physischen Gesundheitszustand erfolgen
Schmerzen	Schmerzempfindung, Intensität, Einschränkungen auf die tägliche Beschäftigung
Allgemeine Gesundheit	Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Mentale Komponente auf die QoL

Mentale Gesundheit

Empfindung von Nervosität und Depression
oder Empfindung von Ruhe und
Zufriedenheit

Rolle des Emotionalen

Auswirkungen bei der Arbeit oder den
täglichen Tätigkeiten

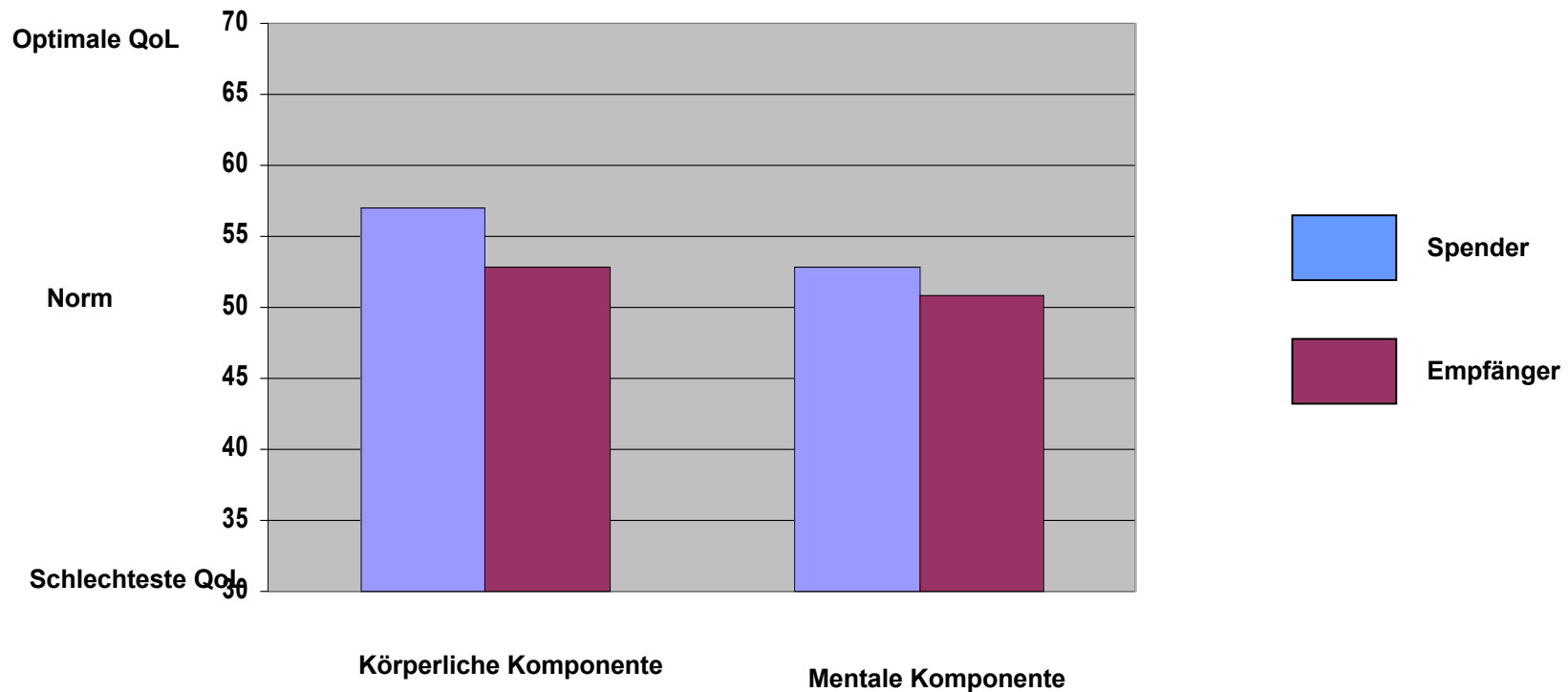
Soziale Auswirkungen

Beeinflussung mit den sozialen
Beschäftigungen

Vitalität

Empfindung von Müdigkeit und
Abgenutztheit oder voller Energie

Lebensqualität verglichen zum Spender

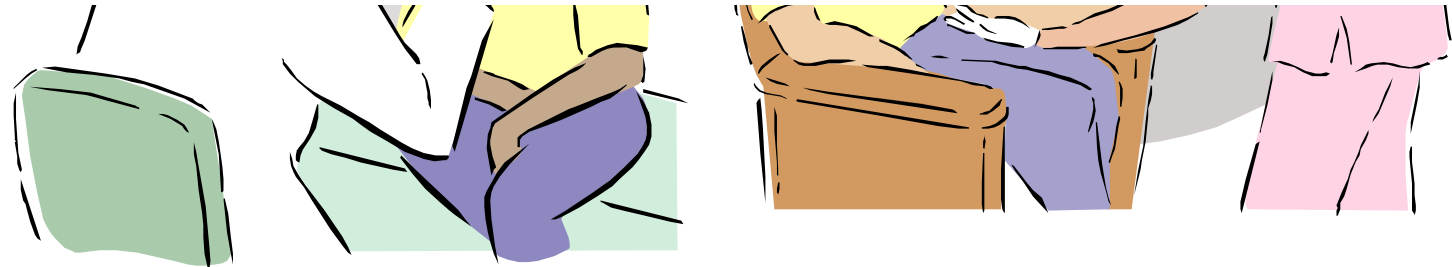


- Verglichen zum Spender
 - Mentales Wohlempfinden vergleichbar
 - Körperliches Wohlempfinden weniger gut

Das behandelnde Team und der Patient haben nicht immer die gleiche Einschätzung des Gesundheitszustandes



Dies ist nicht zwingend ein Widerspruch



Fatigue, ist eine der häufigsten Beschwerden

- Extreme und anhaltende Müdigkeit oder Erschöpfung die nicht im Verhältnis zur Beschäftigung stehen
- Verminderte Fähigkeit die gewöhnlichen körperlichen und mentalen Tätigkeiten beizubehalten
- Keine Besserung der Fatigue nach Schlaf oder Ruhepause



Mitwirkende und möglicherweise behandelbare Faktoren

- Schmerzen
- Emotionelle Verzweiflung, Angst und Depression
- Schlafstörungen
- Anämie
- Nutritionelle und hormonelle Faktoren
- Beschäftigungsgrad
- Komorbidität

Allgemeine Strategien

- Tagesablauf strukturieren
- Sozialisierte Tätigkeiten
- Prioritäten setzen
- Eine Aktivität auf einmal

Pharmazeutische Intervention

- Psychopharmaka in Erwägung ziehen
- Anämie behandeln
- Schlafmittel in Erwägung ziehen

Individueller
Approach

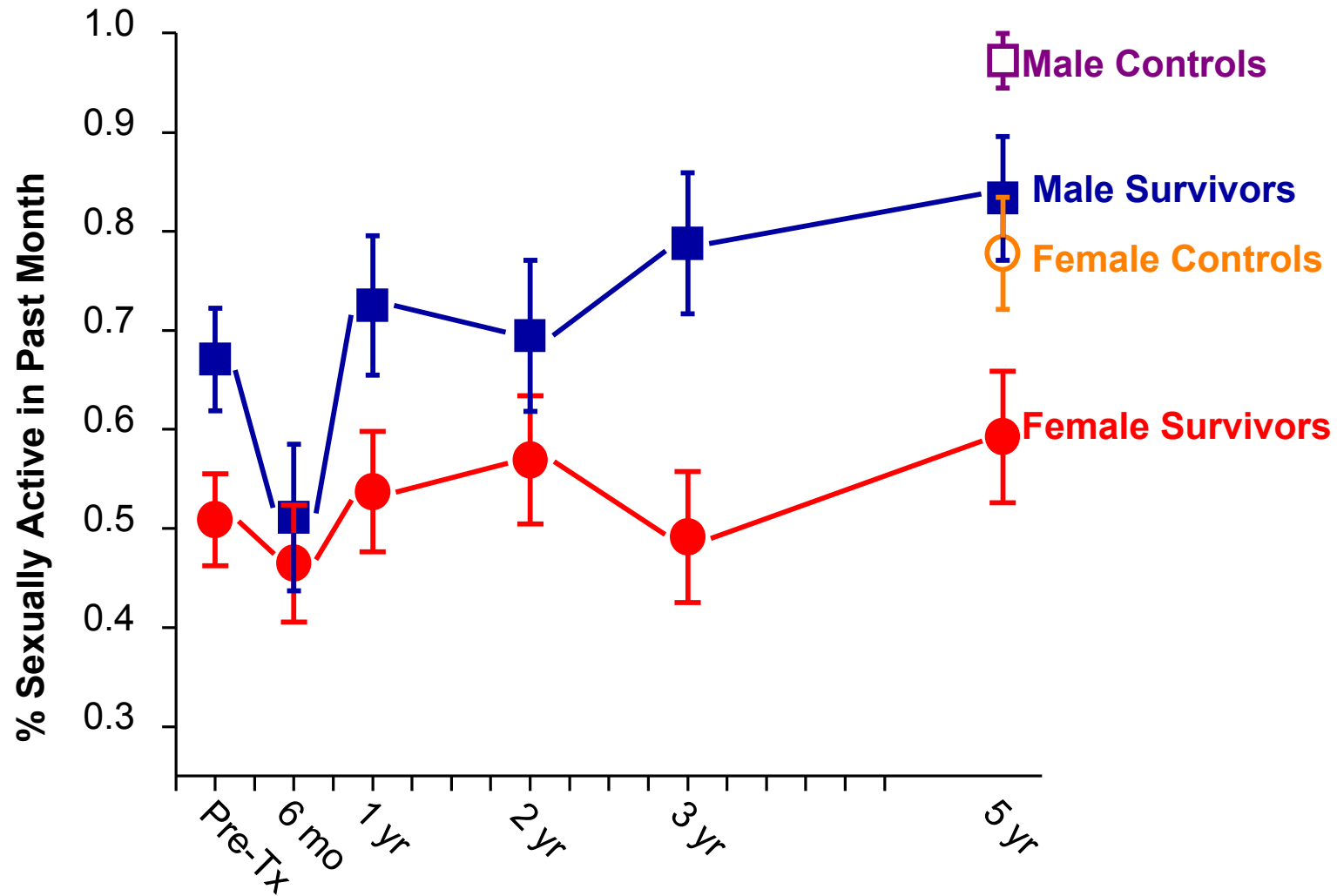
Keine magische
Behandlung

Mitbeteiligung des Patienten

Nicht-pharmazeutische Intervention

- Optimale körperliche Tätigkeit / Bewegungsaktivität in Erwägung ziehen
- Rehabilitation, Physiotherapie
- Psychosoziale Interventionen, Relaxation, Patientengruppen
- Ernährungsberatung, Stress Management
- Schlafbehandlung
- Familientherapie

Sexualität nach HSCT



Häufige Probleme beim Geschlechtsverkehr nach HSCT beim Mann

- Erektile Dysfunktion (30-40%)
- Ausfall von sexuellem Begehren (45%)
- Schwierigkeit einen Organismus zu erreichen (17%)
- Vermindertes Lustgefühl beim Orgasmus (28%)
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (GvHD)

Häufige Probleme beim Geschlechtsverkehr nach HSCT bei der Frau

- Ausfall von sexuellem Begehren (40-50%)
 - Schuldgefühle dem Partner gegenüber
- Genitale Trockenheit und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- Selbstempfindung als unattraktiv
- Probleme beim Orgasmus werden häufig als sekundäre betrachtet

Was kann man tun?

- Das Problem mit dem Arzt/Pflege ansprechen
 - Sie sind nicht allein
 - Arzt/Pflege sind keine Spezialisten, können aber die Verbindung organisieren
- Beratung, Sexualberatung / Therapie
 - Allein
 - Paarberatung/Therapie
- Behandlung der erektilen Dysfunktion
 - Viagra, Vacuum Pumpe, Prothese
- Behandlung der lokalen Trockenheit
 - Hormonelle Substitution
 - Lubricants

Positive Langzeiteffekte der HSCT

- Positive Wahrnehmung nach HSCT
- Neues Leben, neue Prioritäten im Leben
- Eindruck eines intensiveres Leben
- Verstärkte Spiritualität
- Dem Leben dankbar, ein Leben geschenkt
- *Die meisten Patienten würden wieder für eine HSCT entscheiden*

Schlussfolgerungen I

1. Prognose der Transplantation hat sich wesentlich verbessert
2. Spätkomplikationen können zu jeder Zeit auftreten
3. Konditionierung und chronische GvHD spielen eine beträchtliche Rolle
4. Neue Faktoren können mitbeteiligt sein

Schlussfolgerungen II

5. Langzeitüberlebende nach HSCT wollen zu “Nicht-Patienten” werden
6. Langzeitüberlebende haben einen guten Gesundheitszustand und sind gut sozial integriert
7. Subjektives Wohlempfinden in Langzeitverlauf ist von zunehmender Bedeutung für den Patienten, die Familie und das behandelnde Team

Schlussfolgerungen III

8. Wissen und Verständnis von Spätfolgen dienen nicht dazu zu beängstigen.
 - Sie erlauben frühzeitig prophylaktische und therapeutische Massnahmen zu ergreifen
9. Selbstuntersuchung gehört zur regelmässigen Nachbetreuung und kann Lebensjahre retten.
10. Lebenslängliches Nachbetreuung in einem spezialisierten Zentrum ist zwingend.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit