

Klinik für Knochenmarktransplantation
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, D-45122 Essen



zelck – fotografie, Essen

Die allogene Transplantation von blutbildenden Stammzellen

Eine Informations- und Aufklärungsbroschüre
für Patienten und ihre Angehörigen



Wichtiger Hinweis für Patienten und Angehörige zur Nutzung dieser Broschüre

Sofern Sie im Augenblick keinen ausgeprägten Bedarf an **medizinischen Fachinformationen (theoretischen Aspekten)** haben, können Sie zunächst das Kapitel 1 (Seite 9-33) und nahezu das gesamte Kapitel 7 (Seite 72-92) dieser Broschüre überspringen.

In den Kapiteln 2 bis 5 (Seite 34-70) hingegen werden Sie auf Informationen stoßen, die **die Praxis der bevorstehenden Transplantation** betreffen. Wir bitten Sie, zumindest diese bebilderten 37 Seiten zu lesen.

Hier finden Sie z. B. viele nützliche Informationen über die Zeit kurz vor der stationären Aufnahme (Kapitel 2), die Durchführung der Transplantation auf der Station (Kapitel 3) und die Zeit nach der Entlassung aus der stationären Behandlung (Kapitel 4). Diese Informationen werden vermutlich einen großen Teil Ihrer aktuellen Fragen beantworten und viele Sorgen und Befürchtungen vermindern.

Anmerkung zur Formatierung

Die Schriftgröße für den laufenden Text mit 9 Punkten wurde durch einen Vorstandsbeschluss für alle Broschüren des Uniklinikums Essen vorgegeben (Corporate Design).

Textrahmen in Blau: Besonders wichtige Informationen für das Verständnis.

Textrahmen in Rot: Informationen, die Patienten zur Mitarbeit aufrufen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Medizinische Grundkenntnisse zum Themenbereich Blutstammzell-Transplantation (BSZT)	9
1.1.	Was ist eine Blutstammzelle und wie werden die Blutkörperchen aus den Blutstammzellen gebildet?	9
1.2.	Was versteht man unter dem Begriff Knochenmark?	12
1.3.	Was versteht man unter einer Knochenmarkpunktion?	13
1.4.	Was ist der Unterschied zwischen Transfusion und Transplantation?	15
1.5.	Worin besteht der Unterschied zwischen autologer und allogener Transplantation?.....	16
1.6.	Die Gewinnung und Aufarbeitung von Transplantaten	17
1.6.1.	Was versteht man unter dem Begriff Stammzellquelle?	17
1.6.2.	Was versteht man unter der Aufarbeitung von Transplantaten?	19
1.7.	Was versteht man unter Gewebeverträglichkeit, Transplantatabstoßung und Transplantat-gegen-Wirt Krankheit?	20
1.8.	Was ist das „HLA-System“ und welche Bedeutung hat dieses System für die Gewebeverträglichkeit?	22
1.9.	Wie erfolgt die Spenderauswahl für die allogene BSZT?	26
1.10.	Was bedeutet der Begriff Konditionierung und welche Arten von Konditionierungstherapien gibt es?	30
1.11.	Was ist der GvL-Effekt und welche Rolle spielt er bei der Transplantation von bösartigen Erkrankungen der Blutbildung?	32
2.	Die ambulante Betreuung der Patienten vor der Transplantation	34
2.1.	Erst- und Folgeberatungsgespräche für Patienten und deren Angehörige	34
2.1.1.	Medizinische Grundlagen	34
2.1.2.	Hintergrundinformationen	34
2.1.3.	Verfahrensabläufe und praktische Hinweise	35
2.2.	Der ambulante Patientenvorlauf in der KMT-Koordination	36
2.2.1.	Medizinische Grundlagen	36
2.2.2.	Hintergrundinformation	36
2.2.3.	Verfahrensabläufe und praktische Hinweise	38
3.	Die Durchführung der allogenen BSZT auf den Stationen KMT I, KMT II oder KMT III	41
3.1.	Medizinische Grundlagen	41
3.1.1.	Die Phasen des stationären Aufenthalts	41
3.1.2.	Die Hauptkomplikationen während des stationären Aufenthalts	43
3.2.	Hintergrundinformationen	46
3.2.1.	Aufgabe	46
3.2.2.	Ortsbeschreibung/Infrastruktur	46
3.3.	Verfahrensabläufe der stationären Betreuung und praktische Hinweise	49
4.	Die ambulante Betreuung der Patienten nach der Transplantation in der KMT-Poliklinik	55
4.1.	Medizinische Grundlagen	55
4.1.1.	Das angeborene und das erworbene Immunsystem	55

4.1.2.	Die Transplantatschwäche	55
4.1.3.	Die Immunschwäche	56
4.1.4.	Die chronische GvHD	57
4.1.5.	Andere mögliche Spätfolgen nach allogener BSZT	58
4.1.6.	Krankheitsrückfall, Heilungsbewährung und Heilung	58
4.2.	Hintergrundinformationen	59
4.2.1.	Die Aufgabe der KMT-Poliklinik	59
4.2.2.	Ortsbeschreibung	59
4.2.3.	Infrastruktur	59
4.3.	Verfahrensabläufe der ambulanten Nachsorge und praktische Hinweise	61
5.	Wie sollten sich Patienten auf die Transplantation vorbereiten?	66
5.1.	Bewältigung des Alltags trotz Ihrer Abwesenheit von zu Hause	66
5.2.	Medizinische Vorbereitung für die stationäre Aufnahme	68
5.3.	Psychologische Aspekte	69
6.	Schlusswort	71
7.	Anhang	72
7.1.	Medizinische Detailinformationen	72
7.1.1.	Die akute Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (akute GvHD)	72
7.1.2.	Die chronische Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (chronische GvHD)	75
7.1.3.	Andere mögliche Spätfolgen nach allogener BSZT	78
7.1.4.	Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten	80
7.2.	Statistische Daten für Deutschland als Standort für die allogene BSZT	82
7.2.1.	Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen	82
7.2.2.	Entwicklung der Fallzahlen	83
7.2.3.	Indikationen	84
7.2.4.	Patientenalter	85
7.2.5.	Spendertyp	86
7.2.6.	Genutzte Stammzellquellen	89
7.2.7.	Konditionierung	91
7.3.	Klinische Dokumentation, Qualitätsmanagement und klinische Studien	92
7.4.	Erklärung von häufig benutzten medizinischen Fachbegriffen	93
7.5.	Lageplan	97
7.6.	Wichtige Telefon- und Faxnummern für Patienten	98



Liebe Patientin, lieber Patient!

Mit dieser Informations- und Aufklärungsbroschüre wollen wir es Ihnen und Ihren Angehörigen ermöglichen, sich auf die anstehende Transplantation vorzubereiten.

Manche Patienten berichten uns vor der Aufnahme, dass Sie derzeit keinen Bedarf haben, genauer über die bevorstehende Transplantation informiert zu werden. Sie stünden noch unter Schock, so schwer erkrankt zu sein. Sie wüssten ohnehin nicht, wo ihnen der Kopf steht vor lauter Sorgen und wie alles im privaten oder beruflichen Bereich weitergehen soll. Sie hätten auch ohne medizinisches „Fachchinesisch“ schon genug Angst vor dem, was da alles auf der Transplantationsstation noch auf sie zukommen könnte.

Wenn Sie im Augenblick keinen ausgeprägten Bedarf an medizinischer Fachinformation haben, können Sie zunächst das Kapitel 1 (Seite 9-33) und nahezu das gesamte Kapitel 7 (Seite 72-98) dieser Broschüre überspringen. Möglicherweise werden Sie bei der Lektüre auf Fachbegriffe stoßen, die Ihnen nicht geläufig sind. Da wird Ihnen hoffentlich die Liste im Anhang weiterhelfen, in der die wichtigsten Fremdwörter erklärt werden (Seite 93-96).

Transplantationen von blutbildenden Stammzellen wurden am Universitätsklinikum Essen erstmals Mitte der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts durchgeführt. Seitdem haben wir diese Therapiemaßnahme ständig verbessert. Unsere Klinik ist auf die allogene Transplantation von Blutstammzellen spezialisiert und bezüglich der Fallzahlen der so behandelten Patienten die größte Klinik in Europa.

Nahezu alle Transplantationen, die an unserer Klinik durchgeführt werden, haben zwei Ziele:

1. Die Erkrankung, die Anlass zur Transplantation gab, zu heilen.
2. Den Patienten eine reelle Chance einzuräumen, nach der Transplantation ein Leben führen zu können, das so weit wie irgend möglich dem Leben entspricht, das vor Ausbruch der Erkrankung geführt wurde.

Unstrittig ist, dass die Durchführung einer allogenen Transplantation (BSZT) für viele Patienten der entscheidende Schritt war, eine sonst sehr bedrohliche Krankheit des blutbildenden Systems dauerhaft zu besiegen. Gut belegt ist aber auch, dass die Mitarbeit der Patienten eine entscheidende Rolle für den klinischen Erfolg der Transplantation spielt. Je besser Sie verstehen, worauf die Erfolgchancen der Transplantation beruhen und warum Sie bestimmte Medikamente auch nach der Entlassung aus der stationären Behandlung einnehmen sollen, desto wahrscheinlicher wird auch bei Ihnen der Behandlungserfolg.

Wir wünschen Ihnen einen erfolgreichen Aufenthalt in unserer Klinik!

Ihr Behandlungsteam



Foto: Dr. Eva Maria Schöning

1. *Medizinische Grund- kenntnisse zum Themen- bereich Blutstammzell- transplantation (BSZT)*

Die allogene BSZT zielt darauf ab, die kranke Blutbildung eines Patienten dauerhaft gegen die gesunde Blutbildung eines Spenders auszutauschen. Gelingt dies, ist der Patient geheilt.

1.1. Was ist eine Blutstammzelle und wie werden die Blutkörperchen aus den Blutstammzellen gebildet?

Das Blut besteht aus flüssigen Bestandteilen, dem sogenannten Blutplasma, und geformten Elementen, den so genannten Blutkörperchen. Das Blutplasma enthält unter anderem die Blutsalze und die Gerinnungsfaktoren. Zu den geformten Elementen gehören die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten). Die roten Blutkörperchen sind vor allem für den Sauerstofftransport zuständig. Die weißen Blutkörperchen sind entscheidend für die Abwehr von Krankheitserregern. Sie unterteilen sich in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Die Blutplättchen übernehmen wichtige Funktionen bei der Blutstillung. Sie sind Bruchstücke von großen Zellen, die selbst nicht im Blut kreisen und Megakaryozyten genannt werden.

Die Blutbildung (Hämatopoese)

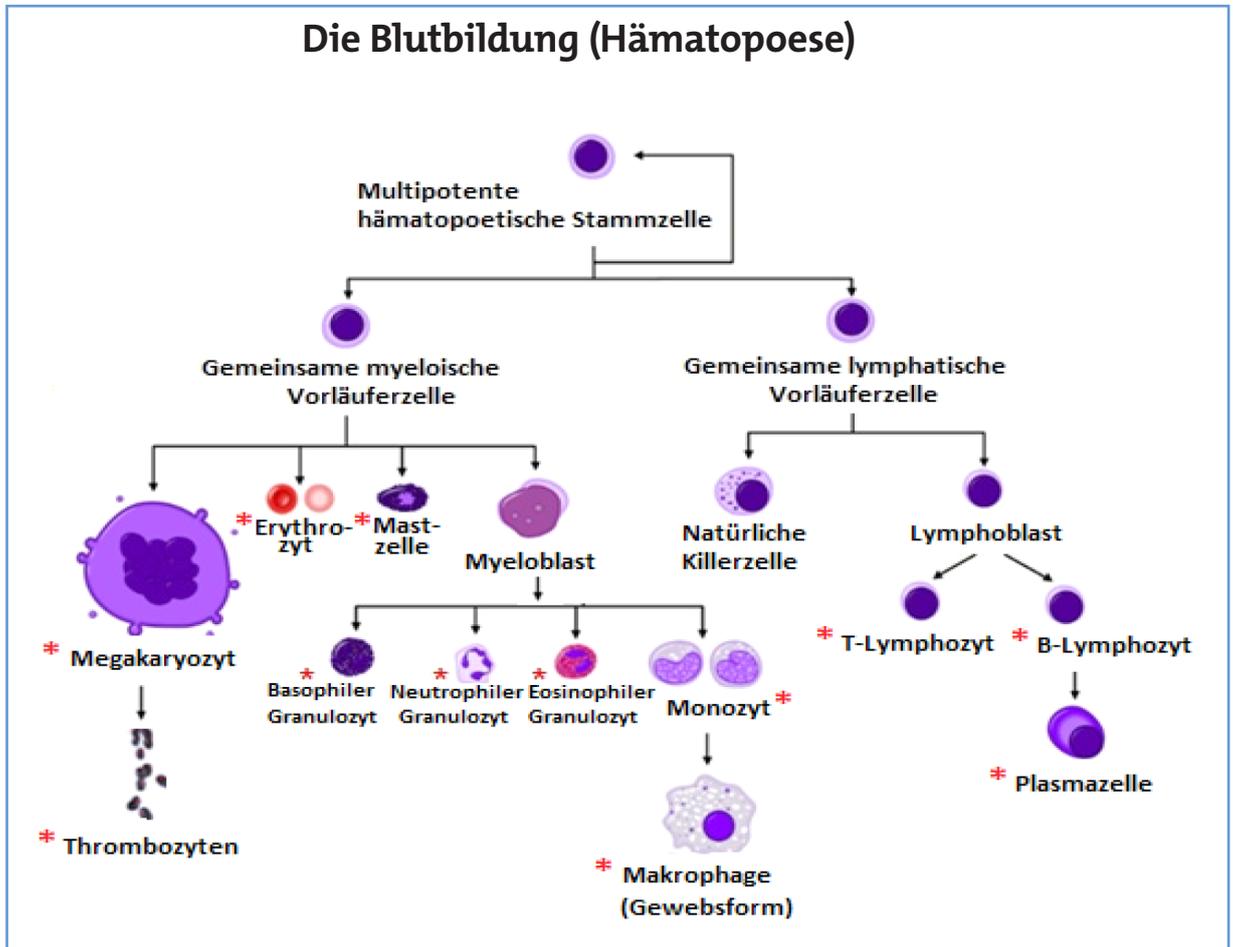
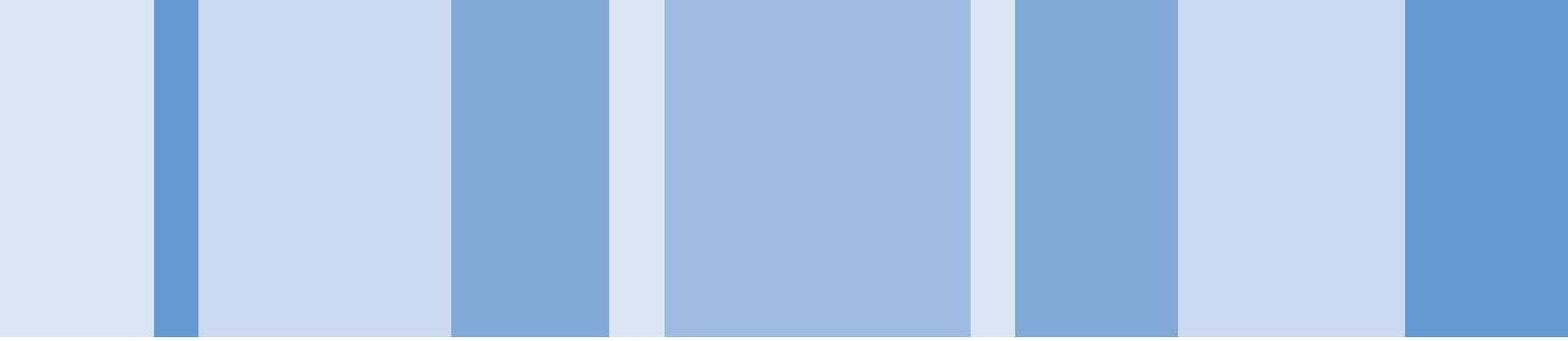


Abb. 1 Die normale Blutbildung beim Menschen (modifiziert nach Medizin @ doktor-schubert.net). *Nicht mehr teilungsfähige Endstufen.

Die im Blut kreisenden Blutkörperchen sind funktionelle Endstufen. Als solche sind sie nicht mehr teilungsfähig und haben nur eine begrenzte Lebensdauer. Deshalb müssen sie ständig erneuert werden. Dies geschieht im Knochenmark (vgl. Kapitel 1.2), dem Ort der Blutbildung.

Die Blutneubildung (vgl. Abb. 1) geht von unreifen Zellen aus, die Blutstammzellen genannt werden. Alle geformten Elemente des kreisenden Blutstroms stammen von diesen „Mutterzellen“ ab. Blutstammzellen können sich, wie alle Stammzellen, durch Zellteilung immer wieder selbst erneuern oder aber weiter ausreifen. Von einer sich teilenden Stammzelle ausgehend, entstehen zunächst noch weitgehend unreife sogenannte determinierte Vorläuferzellen, aus denen letztlich über verschiedene Zwischenstufen die reifen Blutzellen und die Thrombozyten hervorgehen.



Da aus Blutstammzellen viele, aber eben nicht alle Zellarten des Körpers hervorgehen können, nennt man sie multipotente oder adulte (erwachsene) oder somatische Stammzellen.

Adulte Stammzellen dürfen nicht mit den embryonalen Stammzellen verwechselt werden. Letztere sind pluripotent. Dies besagt, dass aus ihnen nahezu alle Zelltypen hervorgehen können.

Nur embryonale Stammzellen können für das ethisch umstrittene Klonen z. B. von Lebewesen eingesetzt werden. Hiermit hat die Transplantation von Blutstammzellen nichts zu tun.

1.2. Was versteht man unter dem Begriff Knochenmark?

Viele Knochen weisen Hohlräume in ihrem Inneren auf. In diesen Hohlräumen findet sich eine Vielzahl unterschiedlicher Zellen, die eng miteinander kooperieren und in ihrer Gesamtheit als Knochenmark (KM) bezeichnet werden.

Die wichtigste Funktion des Knochenmarks ist die Blutbildung, die im sogenannten roten Knochenmark erfolgt. Das rote Knochenmark ist bei Erwachsenen im Gegensatz zum Säugling nicht mehr in allen Abschnitten von Knochen enthalten, die Hohlräume aufweisen. Man findet es jedoch weiterhin in den Beckenknochen, in den oberen Abschnitten der Oberarm- und Oberschenkelknochen, in den Wirbelkörpern, in den platten Schädelknochen, in den Rippen und im Brustbein. Das übrige Knochenmark hat beim Erwachsenen keine Funktion mehr für die Blutbildung und wird gelbes Knochenmark oder Fettmark genannt.

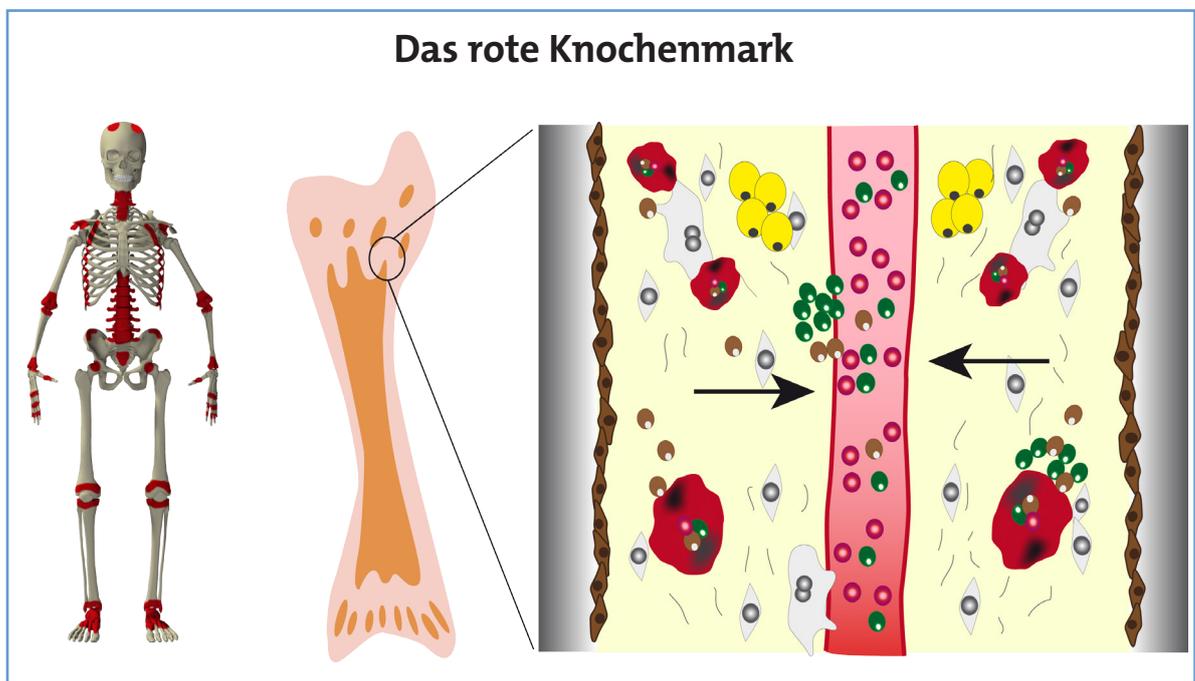


Abb. 2 Links: Verteilung des roten KM im Skelettsystem des Erwachsenen. **Rechts:** Funktion des roten KM. Zwischen der inneren und der äußeren Knochenschicht (grau) liegt das rote KM, das von Blutgefäßen durchzogen wird. Die im KM gebildeten Blutkörperchen passieren die Wand des dargestellten Blutgefäßes, um in den Blutstrom zu gelangen (schwarze Pfeile).

Im roten Knochenmark werden aus den Blutstammzellen durch zahlreiche Zellteilungen und Reifungsschritte alle Formen der Blutkörperchen in großer Zahl neu gebildet (vgl. Kapitel 1.1). Sobald sie ausgereift sind, passieren sie (vgl. Abb. 2) die Wand der im Knochenmark enthaltenen Blutgefäße und werden damit in den Blutkreislauf ausgeschwemmt.

1.3. Was versteht man unter einer Knochenmarkpunktion?

Die Knochenmarkpunktion ist kein lästiges Übel, selbst wenn sie kurz vor der Transplantation wiederholt werden muss. Nur wenn der aktuelle Stand der Erkrankung exakt bekannt ist, kann die bestmögliche Therapieentscheidung getroffen werden (vgl. Kapitel 1.10).

Eine in der Medizin häufig eingesetzte Methode zur Feststellung und näheren Eingrenzung von Erkrankungen der Blutbildung ist die sogenannte Knochenmarkpunktion. Dieser ärztliche Eingriff wird entweder in Form der Knochenmarkaspiration oder als Knochenmarkstanze (sogenannte Knochenmarkbiopsie) mit einer Spezialnadel durchgeführt.

Bei der Aspiration werden die blutbildenden Zellen aus den Knochenhöhlräumen in eine Spritze angesaugt. Hierfür wird meist das Darmbein (größter Knochen des Beckens) mit einer Nadel angestochen, also punktiert. Im Falle der Knochenmarkstanze wird ein komplettes Knochenstück aus dem Beckenknochen entnommen, also das in den knöchernen Hohlräumen liegende Knochenmark zusammen mit der harten (knöchernen) Hülle. Die gewonnene Stanze muss mehrere Tage entkalkt werden. Anschließend können Gewebsschnitte angefertigt und unter dem Mikroskop untersucht werden. Dieses Verfahren nennt man feingewebliche oder histologische Untersuchung des Knochenmarks. Eine Stanzuntersuchung ist erforderlich, um eine Aussage über den Fasergehalt des Knochenmarks machen zu können und in allen Fällen, in denen sich keine Zellen bei der Aspiration gewinnen lassen (sogenannte trockene Punktion, lateinisch *punctio sicca*).



Verfügbare Methoden zur Untersuchung des Knochenmark-Aspirats:

Zytomorphologie: Mikroskopische Beurteilung eines gefärbten Ausstrichs

Durchflusszytometrie (FACS-Analyse): Identifikation von Zelluntergruppen mit Hilfe von Oberflächenmarkern (sogenannten CD-Markern)

Zytogenetik: Chromosomenanalyse

Molekulargenetik: Identifikation von krankheits-spezifischen Markern, z. B. bcr-abl

Abb. 3 Links: Knochenmarkpunktionsnadel (Jamshidi®). **Rechts:** Methoden zur Untersuchung des angesaugten Knochenmarks.

Die präzise Diagnose einer Erkrankung des blutbildenden Systems und die genaue Feststellung des Krankheitsstadiums ist entscheidend für die Wahl der bestmöglichen Therapie. Ein Punktionsbefund, der älter als 4 Wochen ist, gilt als nicht mehr aktuell. Aktuelle Punktionsbefunde werden immer dann benötigt, wenn Therapieentscheidungen vom Knochenmarkbefund abhängen.

1.4. Was ist der Unterschied zwischen Transfusion und Transplantation?

Bei der **Transfusion** werden Zellen oder Abkömmlinge von Zellen auf einen Empfänger übertragen, die aus dem Vollblut von gesunden Blutspendern gewonnen werden.



Abb. 4 Erythrozytenkonzentrat



Abb. 5 Zellseparatorpräparat

Die Erythrozytentransfusion

Die bekannteste Transfusion ist die Übertragung von roten Blutkörperchen. Die übertragenen Präparate heißen in diesem Fall **Erythrozytenkonzentrate** oder abgekürzt „EKs“ (vgl. Abb. 4). EKs werden eingesetzt, um einen Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie) auszugleichen, der durch einen Verlust (äußere oder innere Blutung) oder eine mangelnde Neubildung im Knochenmark (z. B. nach Chemotherapie) entstanden ist.

Die Thrombozytentransfusion

Gängig ist auch die Übertragung von Blutplättchen. Die zugehörigen Präparate heißen **Thrombozytenkonzentrate** (abgekürzt TKs) oder **Zellseparatorpräparate** (abgekürzt Zellseps, vgl. Abb. 5). Ein TK enthält die aus dem Vollblut abgetrennten Thrombozyten von 4 Blutspendern, ein Zellsep die mittels eines speziellen Gerätes (Zellseparator) gewonnenen Thrombozyten von einem Spender. TKs und Zellseps werden zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt, die durch einen Mangel an Blutplättchen verursacht werden, z. B. bei gestörter Plättchenneubildung nach einer Chemotherapie.

Die Transfusion von Spenderlymphozyten

Nach allogener BSZT ist auch die Übertragung von Spenderlymphozyten üblich. Diese ist unter dem Begriff **Donor-Lymphozyten-Infusion** oder DLI bekannt. DLI werden zur Behandlung eines Rückfalls bösartiger Erkrankungen oder in spe-

ziellen Fällen zur gezielten Bekämpfung von bestimmten Infektionskrankheiten eingesetzt. Die übertragenen (transfundierte) Zellen und Zellbestandteile sind nicht mehr teilungsfähige Endstufen. Im Unterschied zu transplantierten Zellen (s. u.) üben sie daher ihre biologische Funktion im Empfänger nur eine begrenzte Zeit lang aus und werden dann abgebaut.

Unter dem Begriff **Transplantation** versteht man hingegen die Verpflanzung von Zellen oder Geweben von einem Spender auf einen Empfänger mit dem Ziel, dass die verpflanzten Zellen im Empfängerorganismus anwachsen und danach dort **dauerhaft** eine nützliche biologische Funktion ausüben. Am bekanntesten sind die Transplantationen von Nieren und Herzen, aber auch Blutstammzellen können erfolgreich transplantiert werden.

1.5. Worin besteht der Unterschied zwischen autologer und allogener Transplantation?

Bei der **autologen Transplantation** sind Spender und Empfänger identisch. Das bekannteste Beispiel ist die Hauttransplantation, z. B. zur Behandlung von Verbrennungen. Bei der autologen Blutstammzelltransplantation werden dem Patienten Blutstammzellen übertragen, die von ihm selbst in einer früheren Phase seiner Erkrankung gewonnen und dann bis zur Transplantation tiefgefroren aufbewahrt wurden. Autologe BSZT werden bei erwachsenen Patienten in Essen inzwischen, von sehr seltenen Ausnahmen abgesehen, in der Klinik für Hämatologie und in der Inneren Klinik (Tumorforschung) durchgeführt und finden daher in der vorliegenden Broschüre keine weitere Berücksichtigung.

Bei der **allogenen Transplantation** hingegen sind Spender und Empfänger zwei unterschiedliche, nicht erbgleiche Individuen, die aber derselben Spezies angehören (Mensch auf Mensch, Maus auf Maus etc.). In der Humanmedizin handelt es sich bei den Spendern von allogenen Blutstammzellen entweder um blutsverwandte Familienmitglieder (meistens Geschwister) oder aber um freiwillige, mit dem Empfänger nicht verwandte Personen, die in sogenannten Spenderregistern geführt werden. Statistische Daten über die Nutzung der einzelnen Spender-typen finden Sie im Anhang.

Allogene Blutstammzelltransplantationen werden am Universitätsklinikum Essen ausschließlich in den Räumlichkeiten der KMT-Klinik durchgeführt. Die Transplantationen von Kindern finden auf der Station KMT 3 statt. Hierbei liegt die ärztliche Verantwortung in den Händen der Kollegen der Klinik für Pädiatrie und Jugendmedizin, während sich auf pflegerischer Seite ein gemeinsames Transplantationsteam um erwachsene Patienten und Kinder kümmert.

1.6. Die Gewinnung und Aufarbeitung von Transplantaten

1.6.1. Was versteht man unter dem Begriff Stammzellquelle?

Blutstammzellen für den Zweck einer Transplantation können aus dem Knochenmark, aus dem außerhalb des Knochenmarks zirkulierenden (peripheren) Blut oder unmittelbar nach Geburt auch aus dem Nabelschnurvenenblut gewonnen werden.

Je nachdem, welche dieser drei möglichen Stammzellquellen genutzt wurde, spricht man von einer Knochenmarktransplantation, einer Transplantation peripherer Blutstammzellen oder einer Transplantation von Nabelschnurvenenblut (englisch: cord blood).

Das Knochenmarktransplantat wird durch einen operativen Eingriff beim Spender gewonnen. Dieser Eingriff wird Knochenmarkentnahme (KME) genannt und erfolgt im Regelfall in Vollnarkose. Zur Gewinnung des Transplantats werden beidseits die Hohlräume des größten Beckenknochens an unterschiedlichen Stellen mit einer Spezialnadel angebohrt (punktiert). Nach Punktion liegt die Nadelspitze in den knöchernen Hohlräumen, die mit rotem, also blutbildendem Knochenmark gefüllt sind. Durch Entfernung des Metallstifts aus der Nadel wird ein Kanal im Inneren der Nadel freigegeben, der die knöchernen Hohlräume mit der „Außenwelt“ verbindet. Über diesen Kanal kann man dann nach Aufsetzen einer großen (50 ml) Spritze (vgl. Abb. 6, Seite 18) eine für die Transplantation ausreichende Menge von Knochenmark mechanisch absaugen. Neben Knochenmarkzellen enthält das Transplantat auch größere Mengen von peripherem Blut, das aus eröffneten Blutgefäßen stammt, die das Knochenmark durchziehen (vgl. Abb. 2, Seite 12). Daher hat das Transplantat ein Volumen von bis zu 1,5 Liter und sieht ähnlich aus wie ein Erythrozytenkonzentrat.

Stammzellgewinnung

Knochenmark



Peripheres Blut



Abb. 6 Stammzellgewinnung aus Knochenmark und peripherem Blut

Linke Abbildung: Bei der Knochenmarkentnahme liegt der narkotisierte Spender in Bauchlage auf dem Operationstisch und ist mit blauen sterilen Tüchern abgedeckt. Die Punktionsnadel steckt bereits im Beckenkamm. Blutungen an der Einstichstelle werden mit Tupfern (weiß) gestillt. In der Spritze befindet sich bereits angesaugtes Knochenmark. **Rechte Abbildung:** Bei der Stammzellspende aus peripherem Blut ruht der Spender auf einer elektronisch verstellbaren Liege. Das Apheresegerät (weiß) steht neben der Liege. Man erkennt gut den abführenden und zuführenden Schenkel des Schlauchsystems an den Venen im Bereich der rechten und linken Ellenbeuge.

Sollen **Blutstammzellen aus dem peripheren Blut** gewonnen werden, ist eine Vorbehandlung des Spenders mit einem Wachstumsfaktor notwendig, da das zirkulierende Blut normalerweise nur sehr geringe Mengen von Blutstammzellen enthält. Diese Vortherapie, auch Mobilisierungstherapie genannt, sorgt dafür, dass die Blutstammzellen sich im Knochenmark verstärkt teilen und aus dem Knochenmark in ausreichender Zahl in den Blutkreislauf ausgeschwemmt werden. Die Gewinnung der Stammzellen erfolgt durch ein Verfahren, das Apherese oder Zellseparation genannt wird. Üblicherweise werden zur Durchführung der Apherese je eine Vene im Bereich der rechten und linken Ellenbeuge genutzt. Das Gerät saugt dann aus der einen Vene über den zuführenden Schlauch Venenblut an. Im Gerät werden die Blutkörperchen ähnlich wie in einer Zentrifuge nach ihrer Dichte in verschiedene Schichten getrennt und die Schicht, in der die Blutstammzellen enthalten sind, in einen Sammelbeutel abgezweigt. Anschließend führt das Gerät das übrige Blut über den abführenden Schlauch in die andere Vene des Spenders zurück. Das so gewonnene Transplantat ist sehr reich an Blutstammzellen, hat aber meist ein Volumen von nur 200-300 ml und sieht, wenn es nur wenige rote Blutkörperchen enthält, ähnlich aus wie ein Thrombozytenkonzentrat.

Auf die Gewinnung eines **Nabelschnurvenenbluttransplantats** wird hier nur kurz eingegangen, da diese Stammzellquelle in Deutschland nur sehr selten genutzt wird. Auch das Nabelschnurvenenblut enthält Blutstammzellen. Zur Gewinnung eines Transplantats wird unmittelbar nach der Geburt das in den Nabelschnurvenen enthaltene Blut in einen Sammelbeutel ausgetrieben und anschließend in flüssigem Stickstoff tiefgefroren.

1.6.2. Was versteht man unter der Aufarbeitung von Transplantaten?

Gewonnene Zellprodukte können entweder direkt als Transplantate eingesetzt oder weiter aufgearbeitet werden. Die Prozessierung besteht meist in der Anreicherung von erwünschten oder der Entfernung von unerwünschten Zellen unter Nutzung eines aufwendigen Verfahrens (sogenannte Säulentecnologie). Aber auch der Zusatz des Frostschutzmittels DMSO und das Einfrieren von Transplantaten (Kryokonservierung) ist eine Transplantatprozessierung.

Aufarbeitung von Transplantaten

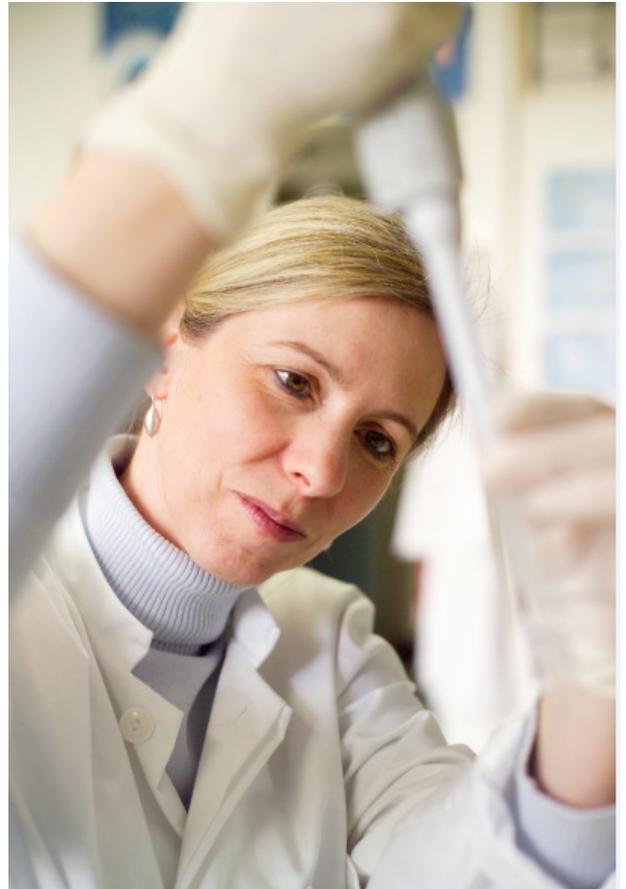


Abb. 7 Bilder aus dem Stammzelllabor.

1.7. Was versteht man unter Gewebeverträglichkeit, Transplantatabstoßung und Transplantat-gegen-Wirt Krankheit?

In diesem Kapitel werden drei für die allogene BSZT zentrale Begriffe abgehandelt.

Im Gegensatz zu autologen Transplantationen und Transplantationen mit eineiigen Zwillingsgeschwistern können nach allogenen Transplantationen immunologische Reaktionen auftreten, da sich hier Spender und Empfänger genetisch voneinander unterscheiden.

Solche Immunreaktionen können, wie in Diagramm 1 dargestellt, in zwei verschiedene Richtungen ablaufen:

1. Immunzellen des Empfängers (also des Wirts, englisch: host) reagieren gegen die „fremden“ Zellen des Transplantats (englisch: graft)
2. Immunzellen, die im Transplantat enthalten sind, reagieren gegen gesunde oder auch bösartige Körperzellen des Wirts.

Im Klinikalltag werden Immunreaktionen in Richtung Wirt-gegen-Transplantat (**englisch Host-versus-Graft, abgekürzt HvG**) und Immunreaktionen in Richtung Transplantat-gegen-Wirt (**englisch Graft-versus-Host, abgekürzt GvH**) unterschieden.

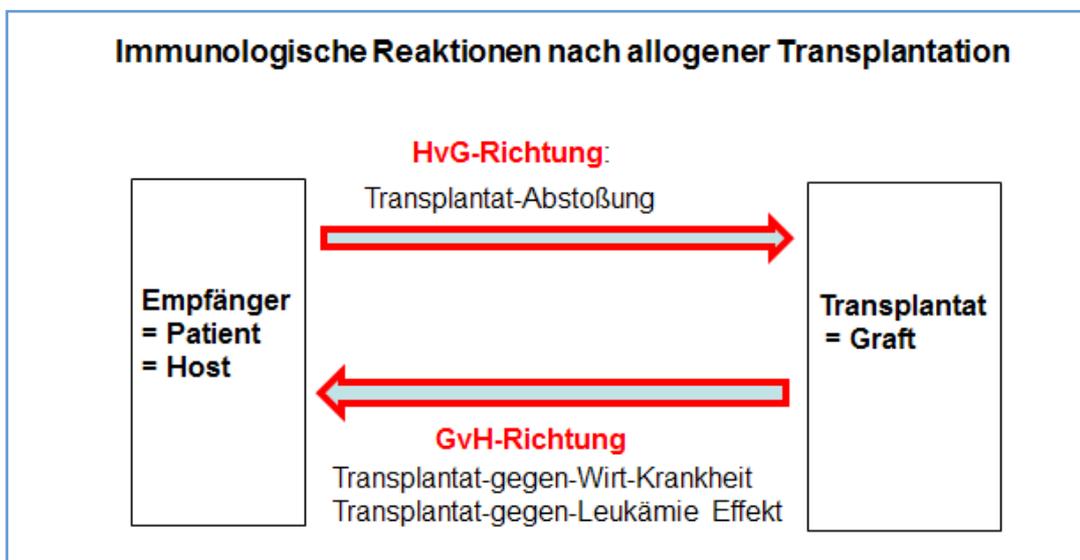


Diagramm 1. Immunologische Reaktionen nach allogener BSZT.

HvG- und GvH-Reaktionen nach Transplantation von soliden Organen

Immunreaktionen in HvG-Richtung führen im schlimmsten Fall zur **Transplantatabstoßung**, also zu einem immunologisch bedingten Transplantatverlust. Die HvG-Richtung wird daher auch Abstoßungsrichtung genannt. Solche Reaktionen spielen nach der Transplantation von sogenannten soliden Organen, wie z. B. Niere oder Herz, klinisch eine zentrale Rolle.

Immunreaktionen in GvH-Richtung haben nach Transplantation solider Organe hingegen praktisch keine klinische Bedeutung, da die transplantierten Organe nur einige wenige Spenderimmunzellen enthalten.

HvG- und GvH-Reaktionen nach Transplantation von allogenen Blutstammzellen

Nach allogener BSZT hingegen stehen Immunreaktionen in GvH-Richtung klinisch ganz im Vordergrund, da das Transplantat üblicherweise eine große Zahl von Spenderimmunzellen enthält. Hier besteht deshalb die Gefahr, dass das Transplantat sozusagen „den Patienten abstößt“. Besonders gefährdet sind die Organe Haut, Leber und Darm. Die hieraus resultierende Erkrankung des Empfängers wird **Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung** genannt (englisch: Graft-versus-Host Disease, abgekürzt GvHD). Die englische Abkürzung „**GvHD**“ wird auch in deutschsprachigen Kliniken häufig benutzt.

Immunreaktionen in HvG-Richtung, die zur Transplantatabstoßung führen, kommen nach allogener BSZT hingegen relativ selten vor, da vor Durchführung der Transplantation entweder die gesamte Blutbildung oder zumindest das Immunsystem des Empfängers durch eine Vortherapie weitgehend und auf Dauer ausgeschaltet wird. Diese Vortherapie, die der allogenen BSZT zeitlich unmittelbar vorangeht, wird Konditionierungstherapie genannt und im Kapitel 1.9 näher besprochen.

Abschließend kann man feststellen, dass zwischen dem Empfänger und seinem Spender eine **Gewebeverträglichkeit** vorliegt, wenn nach allogener Transplantation klinisch relevante unerwünschte Immunreaktionen ausbleiben.

1.8. Was ist das „HLA-System“ und welche Bedeutung hat dieses System für die Gewebeverträglichkeit?

Dieses Kapitel ist speziell für Patienten verfasst, die sich für die Bedingungen interessieren, die zur Transplantatabstoßung oder zur GvHD führen können.

Auf allen kernhaltigen Zellen und auf den Blutplättchen des Menschen kommen spezielle Eiweißmoleküle vor, die HLA-Moleküle, HLA-Merkmale oder HLA-Antigene genannt werden (HLA-humane Leukozyten Antigene). Die HLA-Gene sind die variantenreichsten Gene des Menschen. Weltweit sind über 10.000 Varianten dieser Gene bekannt. HLA-Moleküle spielen eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern, welche auf einer körperfremd und körpereigen Erkennung basiert. Daher haben diese Moleküle auch eine große Bedeutung für die Gewebeverträglichkeit nach allogener Transplantation.

Aufgabe der HLA-Moleküle ist es, Bruchstücke von Eiweißmolekülen (Peptide) aus dem Zellinneren an die Zelloberfläche zu transportieren und dort den vorbeischwimmenden T-Zellen zur Überprüfung anzubieten.

Man kann sich die HLA-Moleküle als Kelche vorstellen, in deren Schalen die o.g. Peptide liegen (vgl. Abb. 8). Diese Peptide sind Signale für die T-Zellen, die ihnen anzeigen, was sich im Zellinneren abspielt. Die präsentierten Peptide können von Krankheitserregern abstammen, von harmlosen, körpereigenen Eiweißmolekülen, oder nach allogener Transplantation auch von fremden, in die Zelle eingeschleusten und abgebauten HLA-Molekülen.

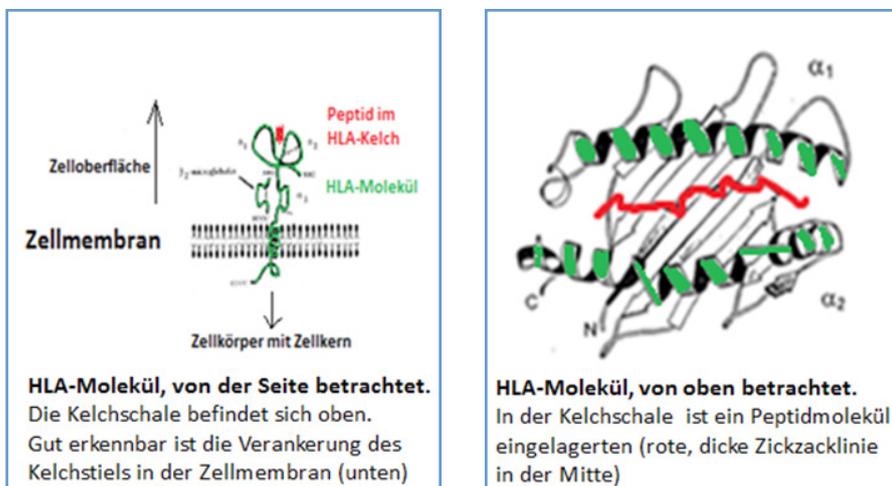


Abb. 8 HLA-Molekül mit eingelagertem Peptid (schematische Darstellungen).

Sobald die HLA-Moleküle die Zelloberfläche erreicht haben, wird der Inhalt ihrer Kelche fortwährend von den vorbeischwimmenden T-Zellen mit Hilfe ihrer Rezeptoren untersucht.

Es gibt eine große Zahl von T-Zellen, und ihre T-Zellrezeptoren haben unterschiedliche Spezifitäten. Bestimmte T-Zellen, die den Hilfsrezeptor CD4 tragen, werden T-Helfer-Zellen genannt und spielen eine entscheidende Rolle, ob eine Abwehrreaktion des erworbenen Immunsystems zu Stande kommt oder ausbleibt (vgl. Abb. 9). Erkennt der Rezeptor einer T-Helferzelle den HLA-Kelch und/oder dessen Inhalt (Schlüssel-Schloss-Prinzip), als fremd, wird eine Abwehrreaktion ausgelöst, sofern einige komplizierte Zusatzbedingungen erfüllt sind.

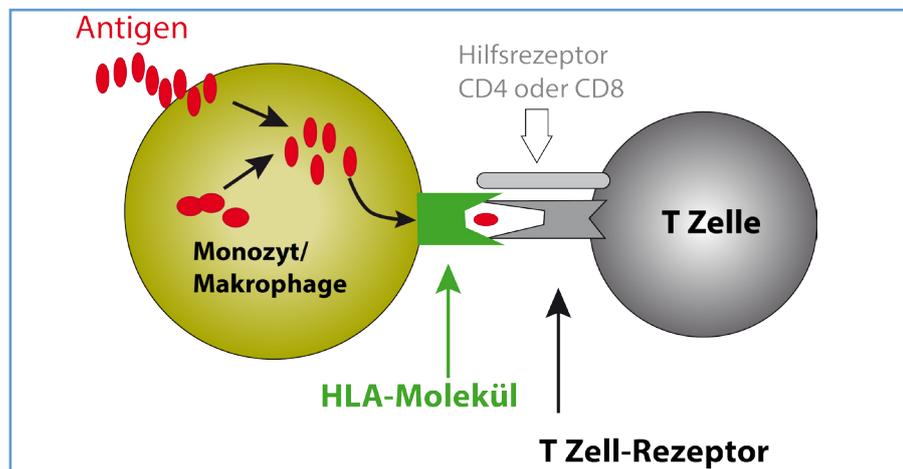


Abb. 9 Präsentation von Antigenen durch HLA-Moleküle an T-Zelle. Die Aktivierung von T-Zellen führt zur Auslösung einer Immunreaktion (Entzündungen, Bildung von Antikörpern oder direkter Vernichtung von Körperzellen, die das auslösende Antigen tragen).

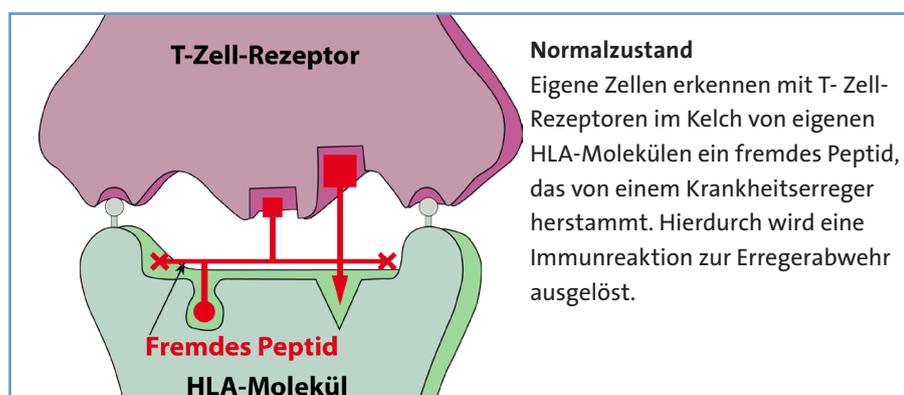


Abb. 10 Prinzip der Antigenerkennung (modifiziert nach Abbas & Lichtmann).

Nach allogener Transplantation besteht ein Zustand, der von der Natur so nicht vorgesehen ist. HLA-Moleküle des Spenders begegnen T-Lymphozyten des Empfängers und umgekehrt. Fremde HLA-Moleküle können hierbei auf zwei Wegen eine Immunreaktion auslösen:

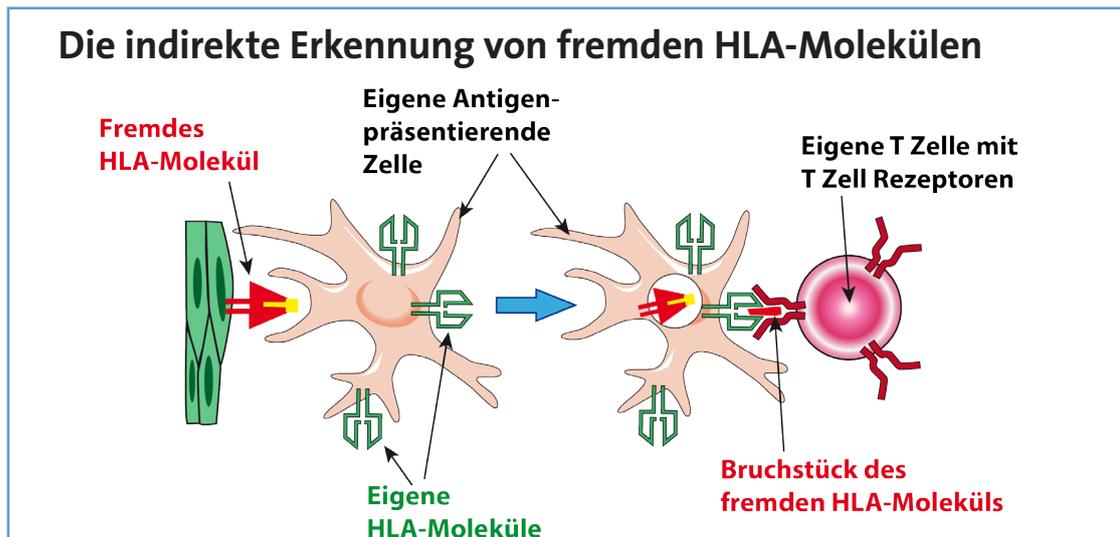


Abb. 11 Ein fremdes HLA-Molekül (rot) plus eingelagertes Peptid (gelb) wird von einer eigenen Antigen-präsentierenden Zelle (APC) aufgenommen und verdaut. Hierbei wird das Peptid (gelb) abgespalten und das fremde HLA-Molekül in Bruchstücke (Peptide) zerlegt. Eigene HLA-Moleküle der APC lagern dann die Bruchstücke des fremden HLA-Moleküls (rot) in ihren Kelch ein, transportieren sie an die Zelloberfläche der APC und präsentieren sie dort den eigenen T-Zellen (modifiziert nach Abbas & Lichtmann).

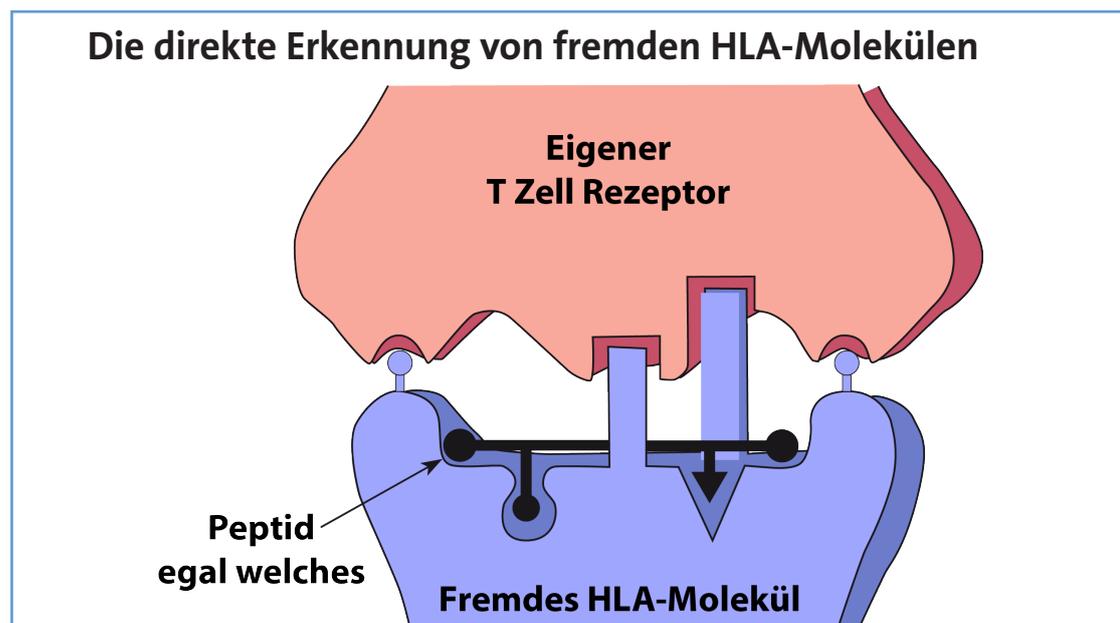


Abb. 12 Nach allogener BSZT kann ein fremdes HLA-Molekül alleine durch seine „fremde“ Struktur die normale Situation (vgl. Abb. 10) der T-Zelle vortäuschen. Das in den Kelch des fremden HLA-Moleküls eingelagerte Peptid spielt hierbei keine Rolle (modifiziert nach Abbas & Lichtmann).

Je nachdem, ob es sich bei der „eigenen“ T-Zelle um die des Spenders oder die des Empfängers handelt, können fremde HLA-Moleküle somit nach allogener BSZT sowohl Immunreaktionen in HvG- wie auch in GvH-Richtung auslösen. Haut-, Darm- und Leberzellen tragen auf ihren Oberflächen besonders viele HLA-Moleküle. Daher sind sie für Immunreaktionen in GvH-Richtung besonders anfällig und Zielorgane der GvHD.

Wie im folgenden Kapitel näher dargelegt, spielen insgesamt 10 (5 vom Vater und 5 von der Mutter ererbte) HLA-Merkmale für die Gewebeverträglichkeit nach Transplantation und damit auch für die Spendersuche eine entscheidende Rolle. Im Regelfall kann ein Spender nur akzeptiert werden, wenn er mindestens in 9 oder 10 oben angesprochenen HLA-Merkmalen mit dem Empfänger übereinstimmt. Anmerkung: Eine Ausnahme von dieser Regel stellt die sogenannte haploidentische Transplantation dar. Bei diesem Transplantationstyp können in bestimmten klinischen Situationen bei verwandten Spendern bis zu 5 Antigenendifferenzen akzeptiert werden.

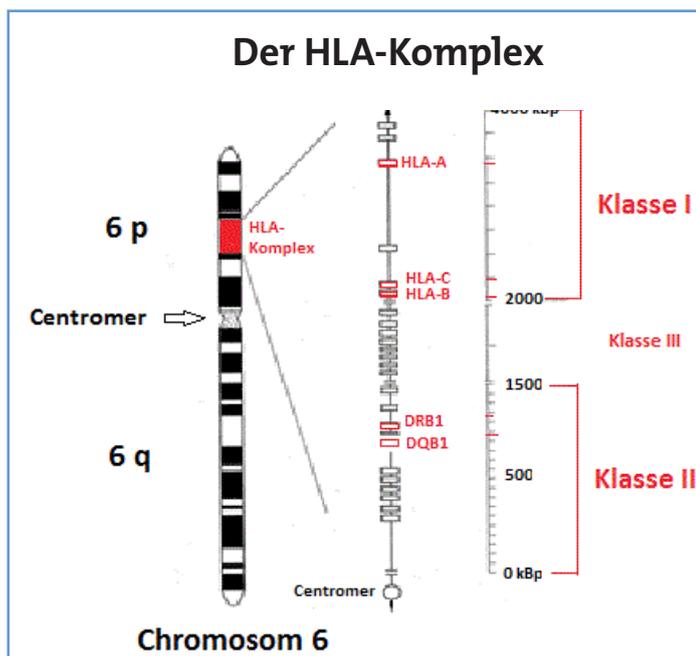
Fakt ist, dass selbst die modernen Methoden der HLA-Typisierung nicht in allen Fällen eine sichere Vorhersage bezüglich der Gewebeverträglichkeit von Patient und Spender erlauben. Neben den HLA-Merkmalen spielen nachweislich auch noch andere Gewebeverträglichkeitsmerkmale (sogenannte **Minore Histokompatibilitätsantigene**, mHags) für den Transplantationsausgang eine Rolle. Hierbei handelt es sich um Peptide, die von Eiweißmolekülen abstammen, die beim Patienten und Spender unterschiedlich aufgebaut sind. Im Vergleich zu HLA (die auch als Hauptgewebeverträglichkeitsantigene bezeichnet werden) aktivieren die mHags weniger stark das Immunsystem. Da es schätzungsweise 800.000 mHags gibt, ist ein Abgleich von Spender und Empfänger für diese Antigene nicht möglich. Gesichert ist daher leider, dass es - wenn auch selten - selbst in der idealen HLA-identischen Spendersituation zu einer Transplantatabstoßung oder einer schwer verlaufenden GvHD kommen kann, für die dann Differenzen der mHags verantwortlich sind.

1.9. Wie erfolgt die Spenderauswahl für die allogene BSZT?

Dieses Kapitel ist speziell für Patienten verfasst, für die die Suche nach einem gewebeverträglichen Spender noch nicht erfolgreich abgeschlossen wurde. Sofern für Sie bereits ein oder mehrere Spender gefunden wurden, können Sie dieses Kapitel natürlich überspringen.

Wie soeben erwähnt, spielt die Übereinstimmung von HLA-Merkmalen zwischen Spender und Empfänger eine wichtige Rolle für das Gelingen der allogenen BSZT.

Die Gene für die HLA-Merkmale liegen alle in enger Nachbarschaft auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 in einer Region, die HLA-Komplex genannt wird (vgl. Abb. 13).



Für die Spenderauswahl zur allogenen BSZT spielen die 5 in Rot eingezeichneten HLA-Gene/Merkmale eine wichtige Rolle.

Da jeder Mensch jeweils ein Chromosom 6 vom Vater und von der Mutter erbt, müssen insgesamt 10 HLA-Gene/Merkmale berücksichtigt werden.

Abb. 13 Die genetische Organisation der Haupt-Gewebeverträglichkeitsmerkmale. Links: Das Chromosom 6 weist eine Chromosomeneinschnürung (Centromer) auf und besitzt einen kurzen Arm (6p) und einen langen Arm (6q). Eine umschriebene Region des kurzen Arms, in Rot dargestellt, wird HLA-Komplex benannt. Mitte: Detailansicht des HLA-Komplexes. Rechts: Maßstab zum Abstand der für die Gewebeverträglichkeit bedeutsamen Genorte HLA- A, C, B, DRB1 und DQB1.

Ein prinzipielles Problem für die Suche nach einem Spender ist der hohe **Polymorphismus** der einzelnen HLA-Gene in der Bevölkerung. Polymorphismus bedeutet Vielgestaltigkeit, also das Vorkommen von verschiedenen Varianten eines Gens an einem Genort. Alle in einer Bevölkerung entdeckten Genvarianten werden mit einem eindeutigen Zahlencode benannt.

Ein Vergleich mit dem Personalausweis kann das Verständnis für den Bezug zwischen Genorten und Genvarianten erleichtern. Der Personalausweis weist zahlreiche Felder auf, z. B. das Feld Vorname, Familienname, Geburtsdatum etc. Diese Felder entsprechen den Genorten. In jedem Feld können unterschiedliche Einträge vorkommen, die dann den Genvarianten entsprechen. Das Feld Vorname entspricht dann z. B. dem Genort HLA-A, und die Einträge Hans, Martina etc. in diesem Feld den Genvarianten A*01:01, A*01:02 etc. Derzeit sind allein für das HLA-A Gen ca. 2500, für das HLA-B Gen ca. 3300 und für das HLA-DRB1 Gen fast 1500 Varianten bekannt.

Trotz dieser enormen Vielgestaltigkeit der HLA-Gene ist es innerhalb der Familie recht aussichtsreich, für einen Patienten einen an allen 10 HLA-Genorten identischen Spender zu finden, vorausgesetzt dass er leibliche Geschwister hat.

Wie bereits erwähnt, erbt jeder Mensch sowohl von seinem Vater als auch von seiner Mutter jeweils ein Chromosom 6. Die vom Vater „als Block“ ererbten fünf HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 Merkmale werden väterlicher Haplotyp genannt, und die fünf von der Mutter ebenfalls in Kombination ererbten HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 Merkmale mütterlicher Haplotyp.

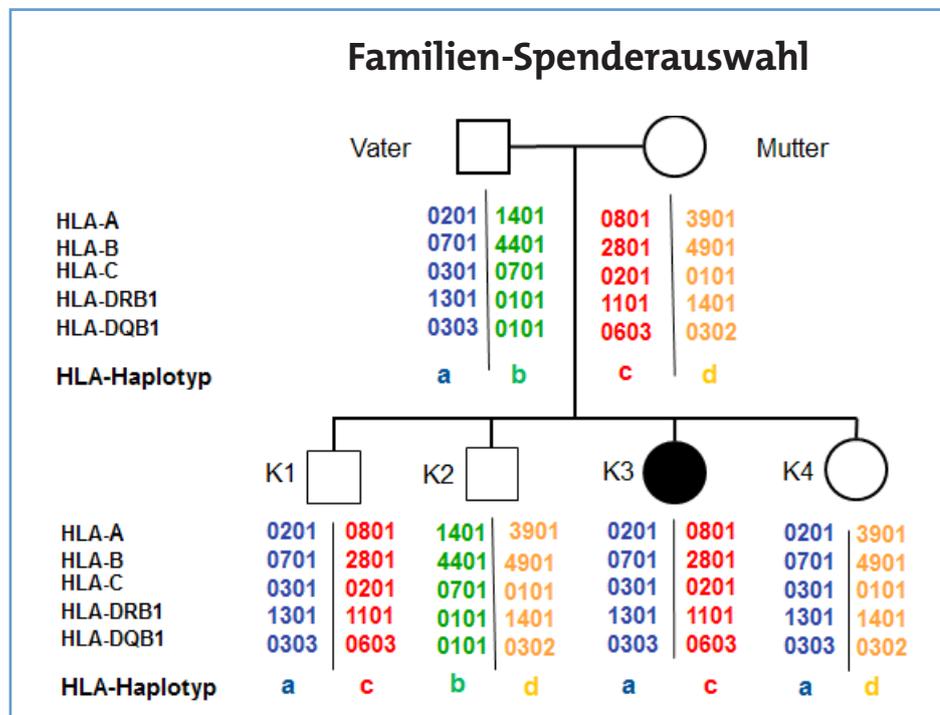


Abb. 14 Stammbaumschema: Vererbung der HLA-Haplotypen von den Eltern auf die Kinder. Jedes Kind (K1, K2, K3, K4) erbt einen der beiden väterlichen HLA-Haplotypen (entweder a oder b) und einen der beiden mütterlichen HLA-Haplotypen (entweder c oder d). Der Bruder K1 hat zufällig die beiden selben Haplotypen ererbt wie seine kranke Schwester K3 und kommt daher als Spender in Frage.



Es ist nicht erforderlich, dass Sie das Stammbaumschema der Abb. 14 in allen Einzelheiten ergründen. Für das Verständnis wichtig ist, dass im Schema nicht die Vererbung einer Krankheit dargestellt ist, sondern die Vererbung der HLA-Merkmale. Es genügt zu erkennen, dass jedes Kind vom Vater entweder den in blau dargestellte Block oder den in grün dargestellten Block von HLA-Merkmalen ererbt, und von der Mutter entweder den in rot oder den in orange dargestellten Block. Unabhängig davon, wie polymorph die einzelnen Genorte in der Bevölkerung auch sein mögen, findet man bei leiblichen Kindern nur zwei von vier zur Auswahl stehenden möglichen Varianten, d. h. maximal nur vier Kombinationsmöglichkeiten der elterlichen Haplotypen. Die Chance, dass ein getestetes Geschwisterkind mit dem Patienten komplett HLA-identisch ist und somit als Spender für die allogene BSZT in Frage kommt, beträgt somit 25 %.

Die Spendersuche in der unverwandten Bevölkerung gestaltet sich wegen des o. g. Genpolymorphismus natürlich deutlich schwieriger als in der Familie. Eine große Erleichterung für die Suche ist es aber, dass

- bestimmte HLA-Haplotypen in einer gegebenen Bevölkerung besonders häufig sind
- an bestimmten Genorten manche Genvarianten viel häufiger anzutreffen sind als andere (z. B. findet man in der europäischen Bevölkerung am HLA-A Genort in 60 % der Fälle das Merkmal A*02:01)
- bestimmte Genvarianten am HLA-A und HLA-B Genort sowie am HLA-DRB1 und HLA-DQB1 Genort oft gekoppelt vererbt werden, d. h. überzufällig häufig in der Bevölkerung in Kombination vorkommen
- eine Übereinstimmung an nur 9 der 10 für die Transplantation relevanten HLA-Genorte auch zu guten klinischen Ergebnissen führt, und
- inzwischen über 25 Millionen freiwillige Spender weltweit registriert sind (vgl. Anhang).

Wie in der nachfolgenden Abbildung 15 dargestellt, haben sich die Erfolgsquoten der Spendersuche im betrachteten Zeitraum von 2000 – 2012 ständig verbessert.

Erfolgsquoten der Fremdspendersuche der Sucheinheit des Universitätsklinikums Essen

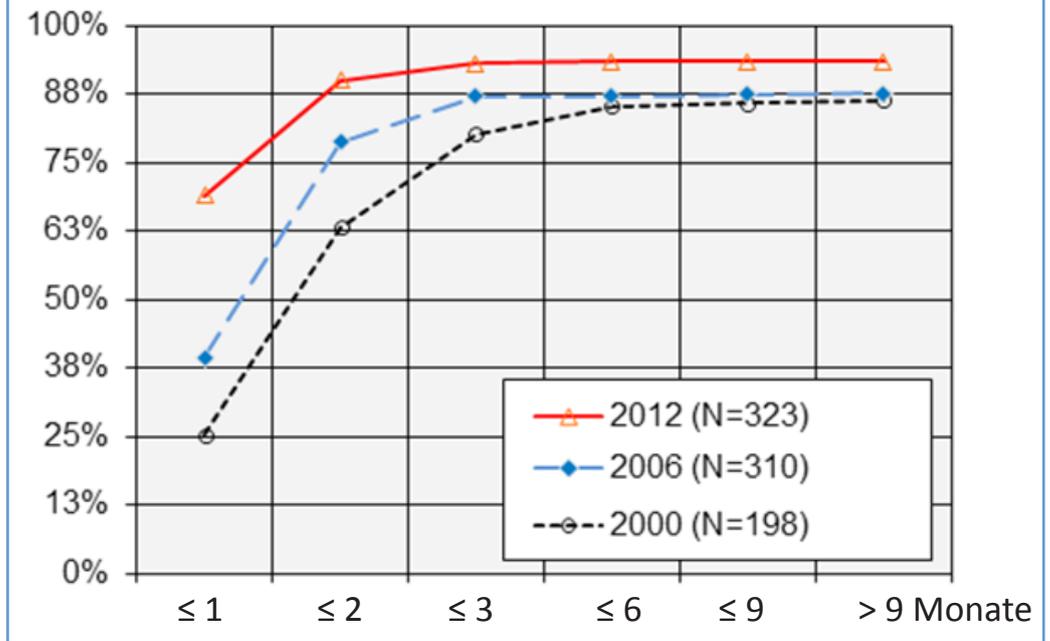


Abb. 15 Erfolgsquoten der unverwandten Spendersuche an der Sucheinheit des Universitätsklinikums Essen für die Jahre 2000, 2006 und 2012. Inzwischen wird für insgesamt 94 % der Patienten, für die eine Suche eingeleitet wurde, ein gewebeverträglicher Spender gefunden. Für ca. 70 % der Patienten führt die Suche bereits innerhalb von 4 Wochen zum Erfolg.

Anzumerken bleibt aber, dass die Spendersuche für Patienten in der nichtverwandten Bevölkerung weniger erfolgreich verläuft, wenn sie einer ethnischen Gruppe angehören, die in den Spenderregistern nur selten vertreten ist. Als Beispiel seien türkischstämmige Patienten genannt.

1.10. Was bedeutet der Begriff Konditionierung und welche Arten von Konditionierungstherapien gibt es?

Unter dem Begriff Konditionierung versteht man eine Therapie, die der allogenen (oder autologen) BSZT unmittelbar vorangeht und die Bedingungen dafür schaffen soll, dass die Transplantation klinisch erfolgreich verläuft.

Die Konditionierung vor allogener BSZT zielt in erster Linie darauf ab, die Transplantatabstoßung (Immunreaktion in HvG Richtung, vgl. Kapitel 1.7) zu verhindern und somit das Anwachsen des allogenen Transplantates zu ermöglichen. Dies kann nur dadurch erreicht werden, dass vor der Transplantation das Immunsystem des Empfängers möglichst komplett und auf Dauer ausgeschaltet (in der Fachsprache ablatiert) wird. Die Konditionierung ist daher immer eine **immunoablativ** Therapie.

Diese Therapieform darf nicht mit der immunsuppressiven Therapie verwechselt werden. Bei der **immunsuppressiven Therapie** bleibt das Immunsystem weitgehend erhalten. Die Immunzellen werden lediglich in ihrer Funktion behindert, und das auch nur, solange die immunsuppressiven Medikamente (Immunsuppressiva, z. B. Kortison oder Cyclosporin A) verabreicht werden. Nach Absetzen dieser Medikamente nehmen die Immunzellen dann ihre Funktion bald wieder in vollem Umfang auf.

Erfolgt die allogene BSZT zur Behandlung von bösartigen Grunderkrankungen, zielt die Konditionierung neben der Immunablation zusätzlich darauf ab, bösartige Zellen zu vernichten, die die vorangegangenen Chemotherapien überlebt haben. Alle derzeit eingesetzten Konditionierungstherapien enthalten eine Form der Chemotherapie, die mit einer Bestrahlungstherapie und/oder der Gabe von Antikörpern kombiniert werden kann.

Hierbei unterscheidet man zwei Gruppen von Konditionierungstherapien, nämlich die myeloablativ (also hoch dosierte) Konditionierung und die nicht-myeloablativ (also dosisreduzierte) Konditionierung.

Die myeloablativ Konditionierung

Sie zielt darauf ab, neben dem Immunsystem zusätzlich möglichst alle noch verbliebenen bösartigen Zellen (z. B. Leukämie- oder Lymphomzellen) zu vernichten. Um das letztgenannte Ziel zu erreichen, sind sehr hohe Dosierungen an Chemotherapie und/oder der Radiotherapie (Ganzkörperbestrahlung) erforderlich. Eine solche Therapie hat zwei unerwünschte Wirkungen: (1) Neben den bösartig entarteten Zellen werden auch die gesunden Zellen der Blutbildung des Patienten

(nahezu) vollständig vernichtet. Letzteres ist mit dem Überleben eigentlich nicht vereinbar. Im Falle der allogenen BSZT kann die dauerhafte Abschaltung der eigenen, gesunden Blutbildung aber in Kauf genommen werden, da der Empfänger als Ersatz das funktionsfähige blutbildende System des Spenders erhält. (2) Neben der gesunden Blutbildung können auch weitere lebenswichtige Organe, wie Herz, Lunge, Niere oder Leber in Mitleidenschaft gezogen werden.

Der Einsatz einer myeloablativen Konditionierung kann für jüngere Patienten ohne nennenswerte Begleiterkrankungen die richtige Wahl sein. Für Patienten mit fortgeschrittenem Lebensalter und/oder bereits vorbestehenden Organschädigungen ist der Einsatz einer myeloablativen Konditionierung jedoch oft nicht vertretbar, da dann das Risiko für den Patienten, eine solche Therapie eventuell nicht zu überstehen, stark ansteigt.

Die dosisreduzierte (nicht-myeloablativ) Konditionierung

Um die allogene BSZT auch bei älteren Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen des Herzens, der Niere oder anderen wichtigen Organen durchführen zu können, wurden seit Mitte der 90er Jahre Konditionierungsprotokolle entwickelt, die mit geringeren Dosen an Chemotherapie und/oder Strahlentherapie auskommen. Diese Therapieform nimmt in Kauf, dass nach der Transplantation neben der Spenderblutbildung zunächst auch noch ein Rest der gesunden und auch der kranken Patientenblutbildung bestehen bleibt. Sie verlässt sich darauf, dass der erst Monate später wirksam werdende GvL-Effekt (vgl. Kapitel 1.7. und das folgende Kapitel 1.11) die noch verbliebenen bösartigen Zellen endgültig beseitigt. Sofern der GvL-Effekt nach Transplantation nicht ausreichend wirkungsvoll ist, kann er durch die wiederholte Gabe von reifen Spenderlymphozyten in ansteigender Dosierung (DLI, vgl. Kapitel 1.4) verstärkt werden.

Die Auswahl der Art der eingesetzten Konditionierungstherapie

Bei nicht bösartigen Grunderkrankungen, wie z. B. schweren Störungen der Blutbildung, reicht eine Konditionierung aus, die sehr niedrig dosiert ist (rein immunablativ Konditionierung). Ob bei malignen Erkrankungen der Blutbildung (Leukämien, Lymphome etc.) eine nicht-myeloablativ (niedrig dosierte) Konditionierung durchgeführt werden kann, hängt in erster Linie vom Grad der Bösartigkeit der Grundkrankheit und ihrem Krankheitsstadium ab. Es gibt inzwischen zahlreiche Therapieformen (Protokolle) für die nicht myeloablativ Konditionierung, deren Dosisintensität irgendwo zwischen der rein immunablativ und der myeloablativ (hoch dosierten) Konditionierung liegt. Im Regelfall können nicht-myeloablativ Konditionierungen eingesetzt werden, wenn die bösartige Grunderkrankung durch Vortherapien bereits gut kontrolliert ist. In diesen Krankheitssituationen kann man darauf vertrauen, dass der erst einige Monate nach Transplantation einsetzende GvL-Effekt noch rechtzeitig wirksam wird und einen Krankheitsrückfall verhindert.

Statistische Daten zur praktischen Nutzung der myeloablativ und nicht-myeloablativ Konditionierung in Deutschland finden Sie im Anhang.

1.11. Was ist der GvL-Effekt und welche Rolle spielt er bei der Transplantation von bösartigen Erkrankungen der Blutbildung?

Bösartige Zellen, welche die Konditionierungstherapie überleben, können früher oder später einen Krankheitsrückfall nach Transplantation auslösen. Wie im vorangegangenen Kapitel dargelegt, zielen die myeloablativen Protokolle zwar darauf ab, noch vor Gabe des Transplantats möglichst alle (nach den Vortherapien) verbliebenen bösartigen Zellen zu vernichten, bieten aber keine Gewähr dafür, dass dies auch gelingt. Bei den nicht-myeloablativen (dosisreduzierten) Protokollen wird sogar bewusst in Kauf genommen, dass einige bösartige Zellen die Konditionierung überstehen um Toxizität einzusparen.

Die reelle Chance, nach allogener BSZT auf Dauer von einer bösartigen Erkrankung der Blutbildung geheilt zu sein, beruht daher nur selten allein auf der Konditionierungstherapie.

Wir hatten bereits in Kapitel 1.7 angemerkt, dass es nach der BSZT immunologische Reaktionen gibt, die in Richtung Transplantat-gegen-Wirt, also in GvH-Richtung ablaufen. Sofern die transplantierten Immunzellen des Spenders Strukturen auf den gesunden Haut-, Leber-und/oder Darmzellen des Patienten als „fremd“ erkennen, ist dies unerwünscht und kann zu einer auch schwer verlaufenden Erkrankung der genannten Organe führen, die GvHD genannt wird (vgl. Kapitel 1.7).

Spenderimmunzellen können aber nach demselben Prinzip auch verbliebene bösartige Zellen des Patienten als „fremd“ erkennen und vernichten. Solche Immunreaktionen in GvH-Richtung sind hoch erwünscht und werden zusammenfassend als Transplantat-gegen-Leukämie Effekt, GvL Effekt (in Anlehnung an die englische Abkürzung für Graft-versus-Leukemia) oder allgemein Transplantat-gegen-Tumor Effekt bezeichnet. Sofern es den Spenderimmunzellen gelingt, die letzte noch verbliebene bösartige Zelle zu erkennen und abzutöten, bedeutet dies für den Patienten die **Heilung**.

Die Existenz des GvL-Effektes ist wissenschaftlich sicher belegt. Die nachfolgende Abbildung 16 zeigt das Fallbeispiel eines Patienten aus der KMT-Klinik Essen mit einem weit fortgeschrittenen Lymphdrüsenkrebs, der vor Transplantation auf keine Chemotherapie mehr anspruch und durch den GvL-Effekt geheilt wurde.

Zu Ihrer Orientierung bei Betrachtung der nachfolgenden Abbildung sei angemerkt:

Die Knochen (Wirbelkörper und Rippen) und der Magen-Darmtrakt (nach Kontrastmittelgabe) erscheinen röntgendicht, d. h. in weißer Farbe.

Die linke Aufnahme wurde unmittelbar vor Transplantation angefertigt. Die Tumormassen im Bauchraum sind riesengroß und verdrängen den Magen-Darm-Trakt. Auch die Leber und die Milz sind befallen/deutlich vergrößert. Die Blutgefäße sind nicht mehr abgrenzbar.

Die rechte Aufnahme wurde bei demselben Patienten 14 Monate nach der Transplantation aufgenommen. Abgesehen von der Transplantation erfolgte zwischenzeitlich keine weitere Therapie. Der Tumor ist nun vollständig verschwunden, Leber und Milz haben wieder ihre normale Größe. Die Nieren mit ihren Blutgefäßen sind klar abgrenzbar und der Magen-Darmtrakt stellt sich wieder normal entfaltet dar.

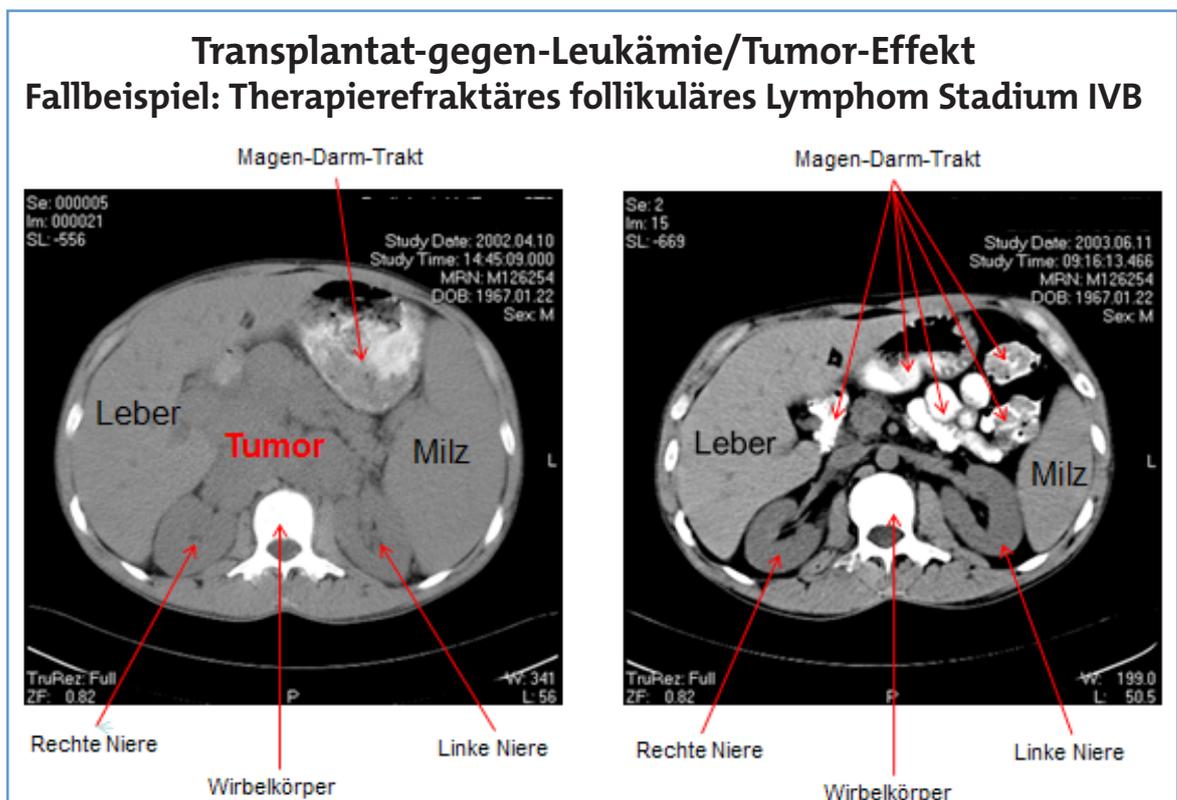


Abb. 16 Computertomographie (CT) des Bauchraumes eines Patienten mit folliculärem Lymphom (spezielle Form des Lymphdrüsenkrebs) vor allogener Blutstammzelltransplantation (links) und 14 Monate nach Transplantation (rechts). Die beiden CT-Befunde zeigen wie üblich den Querschnitt des menschlichen Körpers von unten, also vom Fußende her betrachtet. Erläuterungen zur Abbildung finden sich im Text.

2. *Die ambulante Betreuung der Patienten vor der Transplantation*

2.1. Erst- und Folgeberatungsgespräche für Patienten und deren Angehörige

2.1.1. Medizinische Grundlagen

Die allogene BSZT ist für viele ernste Erkrankungen des blutbildenden Systems die einzige Therapieform, die eine reelle Chance auf Heilung bietet. Andererseits ist die allogene Transplantation mit oft erheblichen Risiken behaftet. Im Verlauf der Erkrankung ist es daher für Patienten, Angehörige und behandelnde Ärzte oft gleichermaßen schwierig, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob eine allogene BSZT überhaupt indiziert ist – und wenn ja, wann der richtige Zeitpunkt für den Eingriff gekommen ist.

2.1.2. Hintergrundinformationen

Aufgabe

Die KMT-Klinik Essen bietet allen Patienten, für die eine BSZT in Erwägung gezogen wird, die Serviceleistung einer unverbindlichen Erstberatung an. Das gilt auch für Patienten, die bereits an einer anderen Transplantationsklinik beraten wurden und eine unabhängige zweite Meinung in unserer Klinik einholen möchten. Weitere Beratungsgespräche können folgen, wenn für eine Entscheidungsfindung beim Erstgespräch noch nicht alle notwendigen Informationen vorliegen oder erst der weitere Krankheitsverlauf ausschlaggebend ist, ob eine Transplantation erforderlich ist. Ziel dieser Gespräche ist es, Nutzen und Risiken der BSZT nicht allgemein abzuwägen, sondern individuell, d. h. mit direktem Bezug zum aktuellen Gesundheitszustand sowie dem beruflichen und familiären Umfeld des Patienten, der das Gespräch gesucht hat.

Ortsbeschreibung

Die Beratungsgespräche finden im Besprechungsraum der KMT-Klinik statt. Dieser befindet sich im Erdgeschoss des KMT-Haupthauses. Patienten melden sich nach ihrem Eintreffen zunächst im Sekretariat des Klinikdirektors an und nehmen dann kurze Zeit in der Eingangshalle der Klinik Platz, bis sie abgeholt werden.

Infrastruktur

Seit Gründung unserer Klinik ist es selbstverständlich, dass die Erst- und Folgeberatungsgespräche ausschließlich vom Klinikdirektor persönlich oder seinem Stellvertreter geführt werden.

2.1.3. Verfahrensabläufe und praktische Hinweise

Die Anmeldung zu Beratungsgesprächen

Diese erfolgt telefonisch im Sekretariat des Klinikdirektors (0201-723-3136). Im Regelfall übernimmt der zuweisende behandelnde Arzt die Anmeldung selbst und stellt dann auch zeitnah die medizinischen Vorbefunde bereit.

Wartezeiten auf Gesprächstermine

Den genauen Gesprächstermin erfährt der zuweisende Arzt bereits bei der Anmeldung. Gesprächstermine werden je nach Dringlichkeit innerhalb von 1-3 Wochen anberaumt.

Die Einbestellung der Patienten

Die Einbestellung zum Erstgespräch übernimmt der zuweisende Arzt. Für notwendige Folgegespräche (z. B. nach Abschluss der Spendersuche) wird der Patient hingegen schriftlich durch das KMT-Sekretariat einbestellt (Postbrief an die Privatadresse des Patienten und nachrichtlich auch an den zuweisenden Arzt).

Begleitung durch Angehörige

Ausdrücklich erwünscht ist, dass der Patient von Angehörigen begleitet wird. Im Falle einer verwandten Spendersituation ist die Teilnahme des Spenders an den Gesprächen hilfreich, aber nicht verpflichtend.

Gesprächsdauer

Im Regelfall dauert das Gespräch ca. 45-60 Minuten.

Dokumentation

Der zuweisende Arzt erhält zeitnah einen Arztbrief, in dem der bisherige Krankheitsverlauf zusammenfassend beurteilt wird und eine Stellungnahme erfolgt, ob und wenn ja, wann zur Durchführung der Transplantation geraten wird. Nachrichtlich geht dieser Brief an die KMT-Koordination, die für die konkrete Terminplanung der Transplantation zuständig ist.

2.2. Der ambulante Patientenvorlauf in der KMT-Koordination

2.2.1. Medizinische Grundlagen

Im Rahmen des ambulanten Vorlaufs wird das Stadium der Grundkrankheit erneut überprüft (vgl. Kapitel 1.3). Je nach Erkrankung haben der aktuelle Knochenmarkbefund oder bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) Einfluss auf die Wahl des Konditionierungsprotokolls. Ferner erfolgen umfangreiche Untersuchungen zum Ausschluss von begleitenden, eventuell bisher noch nicht festgestellten Erkrankungen, um das Gesamtrisiko der Transplantation abschätzen zu können. In der klinischen Konferenz (Expertenrunde, an der neben Transplantationsärzten auch Kollegen anderer Fachrichtungen teilnehmen) wird anschließend entschieden, ob die Transplantation gemäß dem vorliegenden Zeitplan durchgeführt werden kann und welche Art der Konditionierung (vgl. Kapitel 1.10) für den einzelnen Patienten die erste Wahl ist.

2.2.2. Hintergrundinformation

Aufgabe

Bis vor wenigen Jahren war es an der KMT-Klinik Essen üblich, dass die Vorbereitung der Patienten auf die Transplantation im Rahmen eines stationären Aufenthalts erfolgte, der meist eine Woche dauerte. Heutzutage bieten wir Ihnen diese Vorbereitung in kompakter Form als ambulanten Patientenvorlauf an. Dieser dauert im Regelfall nur noch 1 ½ bis 2 Tage und wird in einem separaten Bereich unserer Klinik (KMT-Koordination) durchgeführt. Nahezu alle Patienten schätzen dieses Angebot, da es die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts um eine volle Woche verkürzt und sie anschließend sogar noch ein paar Tage zu Hause verbringen dürfen, bevor die Zeit der stationären Behandlung beginnt.

Ortsbeschreibung

Die KMT-Koordination ist im Zwischengeschoss (ZG) des WTZ-Ambulanz-Gebäudes untergebracht (vgl. Anhang, Kapitel 7.5 Seite 97, Lageplan). Nach Betreten des Gebäudes lassen sie den Eingang zur Intensivstation KMT III im Erdgeschoss rechter Hand liegen und gehen geradeaus die schwarze Granittreppe einen Stock hoch in das Zwischengeschoss.



Abb. 17. Das WTZ-Ambulanzgebäude: Eingang zur Station KMT III (Erdgeschoss), zur KMT Koordination (ZG) und zur KMT-Poliklinik (3. Obergeschoss).

Infrastruktur

Natürlich erwarten Sie im Rahmen des Vorlaufs zahlreiche medizinische Untersuchungen in einem engen Zeitrahmen, wie z. B. Blutentnahme, Röntgen-Thorax, CT-Thorax, EKG, Ultraschall des Herzens, Lungenfunktionstest und Knochendichtemessung. Häufig ist auch eine Knochenmarkpunktion (vgl. Kapitel 1.3) erforderlich. Wir haben aber das Vorlaufprogramm so gestaltet, dass trotz der Vielzahl an Untersuchungen für Sie kein Stress aufkommt und längere Wartezeiten auf spezielle Untersuchungen in Nachbarkliniken zur seltenen Ausnahme geworden sind. Das wichtigste Element des Vorlaufs ist selbstverständlich das persönliche Gespräch mit Ihnen. In einer ausführlichen Unterredung mit einem erfahrenen Arzt der Klinik werden nicht nur medizinische Aspekte zur Sprache kommen (Krankengeschichte, Aufklärung und Einwilligung, Medikamenteneinnahme), sondern auch ganz persönliche Belange wie Ihre aktuelle psychische Situation oder die Möglichkeit, nach der Transplantation wieder Besucher zu empfangen, in den Urlaub zu fahren oder die Berufstätigkeit wieder aufzunehmen. In einem Pflegegespräch mit einer erfahrenen Krankenschwester, das ebenfalls ca. 60 Minuten dauert, können Sie anschließend alle Detailfragen klären, die für Sie noch offen sind. Sie erhalten auch eine Liste mit den Dingen die Sie zum stationären Aufenthalt mitbringen können.

2.2.3. Verfahrensabläufe und praktische Hinweise

Die Einbestellung der Patienten zum ambulanten Vorlauf

Die Einbestellung erfolgt durch die KMT-Koordination per Postbrief. Der Brief wird an die Heimatadresse des Patienten und nachrichtlich auch an den Arzt geschickt, der den Patienten der KMT-Klinik zugewiesen hat.

Die Terminbestätigung/Terminabsage durch die Patienten

Sofern es Ihnen einigermaßen gut geht, keine anderen Gründe gegen einen ambulanten Vorlauf sprechen (z. B. stationäre Behandlung in einem anderen Krankenhaus) und Ihnen der vorgeschlagene Termin passt, schicken Sie uns bitte das Einbestellungsschreiben zurück mit dem Zusatz, dass Sie den Termin wahrnehmen werden.

Kontaktpersonen für dringliche Rückfragen

Rufen Sie uns bitte umgehend an, wenn Sie Zweifel haben, dass Sie Ihren Vorlauftermin wahrnehmen können, egal aus welchem Grund. Zur Lösung organisatorischer Probleme wenden Sie sich bitte an Schwester Angelika (Festnetz: 0201-723-3792, Cordless: 0201-723-85772), zur Beantwortung von medizinischen Fragen an Herrn PD Dr. med. Ottinger (Festnetz: 0201-723-3732, Cordless: 0201-723-85535) oder Vertreter/in.

Beginn und Zeitdauer des Vorlaufes, Übernachtungsmöglichkeiten in Essen

Üblicherweise erstreckt sich der ambulante Vorlauf über 1 ½ bis 2 Tage, beginnt jeweils gegen 8:00 Uhr vormittags und endet am frühen Nachmittag. Für Patienten mit weiter Anreise können Sondertermine und Übernachtungsmöglichkeiten im Schwesternwohnheim des DRK oder im Hotel mit Schwester Angelika oder ihrer Vertreterin abgesprochen werden.

Mitbringen von auswärtigen Arztbriefen und Untersuchungsbefunden

Um den Vorlauf in Essen abzukürzen, wird empfohlen, bestimmte Voruntersuchungen bereits am Heimatort bei niedergelassenen Ärzten oder am Krankenhaus, in dem Sie bislang behandelt wurden, durchführen zu lassen (Zahnarzt, Hals-Nasen-Ohrenarzt und bei weiblichen Patienten Frauenarzt). Welche Untersuchungen durchgeführt werden sollen, teilen wir Ihrem behandelnden Arzt schriftlich in Form einer „Checkliste stationäre Aufnahme“ mit.

Falls Sie jemals wegen einer bösartigen Erkrankung an einem Tumornachsorgeprogramm teilgenommen haben (Brustkrebs, schwarzer Hautkrebs, Darmkrebs etc.), vereinbaren Sie bitte einen erneuten Nachsorgetermin bei der Einrichtung, die damals für die Nachsorge zuständig war. Den Befundbericht bitte nach Essen mitbringen!

Sollten Sie jemals eine „Strahlentherapie“ erhalten haben, egal wann und warum, benötigen wir hierzu nähere Informationen in Form eines Arztbriefes der Einrichtung, die die Bestrahlung seinerzeit durchgeführt hat. Bitte beschaffen Sie diesen für uns.

Allgemeine Angaben zum Ablauf des ambulanten Vorlaufes

Am ersten Vorlauftag wird Ihnen gleich nach einem kurzen Begrüßungsgespräch einmalig 100-150 ml Venenblut zur Durchführung der umfangreichen Labordiagnostik entnommen. Je früher die Blutproben das Zentrallabor erreichen, desto eher werden sie bearbeitet. Ihr genaues Tagesprogramm erfahren Sie anschließend von Schwester Angelika oder ihrer Vertretung. Der Vorlauf zielt darauf ab, Ihre Wartezeiten möglichst kurz zu halten. Bestimmte Vorlaufuntersuchungen finden, wie oben erwähnt, nicht in der KMT-Klinik selbst, sondern in Nachbarkliniken statt. Diese „Außentermine“, die wir für Sie im Vorfeld reserviert haben, sind bei der Zusammenstellung Ihres Tagesprogrammes vorrangig. Alle Gespräche und Untersuchungen, die wir in der KMT-Klinik selbst durchführen, finden in den „Wartezeiten“ bis zum nächstfolgenden Außentermin statt oder unmittelbar nach Ihrem letzten Außentermin.

Begleitpersonen

Es ist ausdrücklich erwünscht, dass Sie zum Vorlauf von einem oder zwei Angehörigen oder Freunden begleitet werden. Vier oder sechs Ohren hören mehr als zwei.

Anfertigung von Gesprächsnotizen und spätere telefonische Rückfragen

Selbstverständlich können Sie und Ihre Begleiter Gesprächsnotizen anfertigen. Sofern Ihnen wichtige Fragen erst durch den Kopf gehen, wenn Sie wieder zu Hause sind, rufen Sie uns bitte umgehend an. Wir werden Rede und Antwort stehen.

Getränke und Speisen, Fernsehen

Zum ambulanten Vorlauf brauchen Sie morgens nicht nüchtern zu uns kommen, sondern können vorher wie gewohnt frühstücken. Im Gelände steht eine Gastronomie zur Verfügung, in der Sie zu Mittag essen können. Sie können sich aber auch von zu Hause etwas für das Frühstück oder Mittagessen in unserem geräumigen Wartezimmer mitbringen, das mit einem Fernsehgerät ausgestattet ist. Getränkeautomaten (Kaffee, Kaltgetränke) finden Sie im 3. Stock des WTZ-Ambulanzgebäudes.

Toiletten

Die Toiletten für Patienten und Angehörige finden Sie im 1. Obergeschoss, also ein Stockwerk über der KMT-Koordination.

Gebrauch von Mobiltelefonen

In der KMT-Koordination ist der Gebrauch von „Handys“ gestattet.

Medikamentenplan und Einlösung der Rezepte

Zum Abschluss des Vorlaufs erhalten Sie einen Plan, der alle Medikamente genau ausweist, die Sie bis zum Tag der stationären Aufnahme einnehmen sollen. Hierzu gehören auch Medikamente, die bestimmte normale Darmkeime (Pilze und Bakterien) soweit wie möglich beseitigen. Für alle neuen Medikamente erhalten Sie Rezepte, die Sie sich ohne Verzug in der Apotheke besorgen sollten. Im Falle, dass der Apotheker von Ihnen hohe Zuzahlungen verlangt, verweigern Sie diese bitte und rufen uns umgehend an.

Termin für den Beginn der stationären Behandlung

Dem Medikamentenplan ist auch zu entnehmen, ab wann Sie den genauen Termin zur stationären Aufnahme in der KMT-KOO telefonisch erfragen können.

3. Die Durchführung der allogenen BSZT auf den Stationen KMT I, KMT II oder KMT III

3.1. Medizinische Grundlagen

3.1.1. Die Phasen des stationären Aufenthaltes

Die allogene BSZT wird in der KMT-Klinik Essen stets unter stationären Bedingungen in einem speziellen, keimarmen Krankenzimmer mit Vorschleuse, also in einer sogenannte Sterileinheit durchgeführt. Der stationäre Aufenthalt umfasst, wie im nachfolgenden Diagramm dargestellt, drei aufeinanderfolgende Phasen.

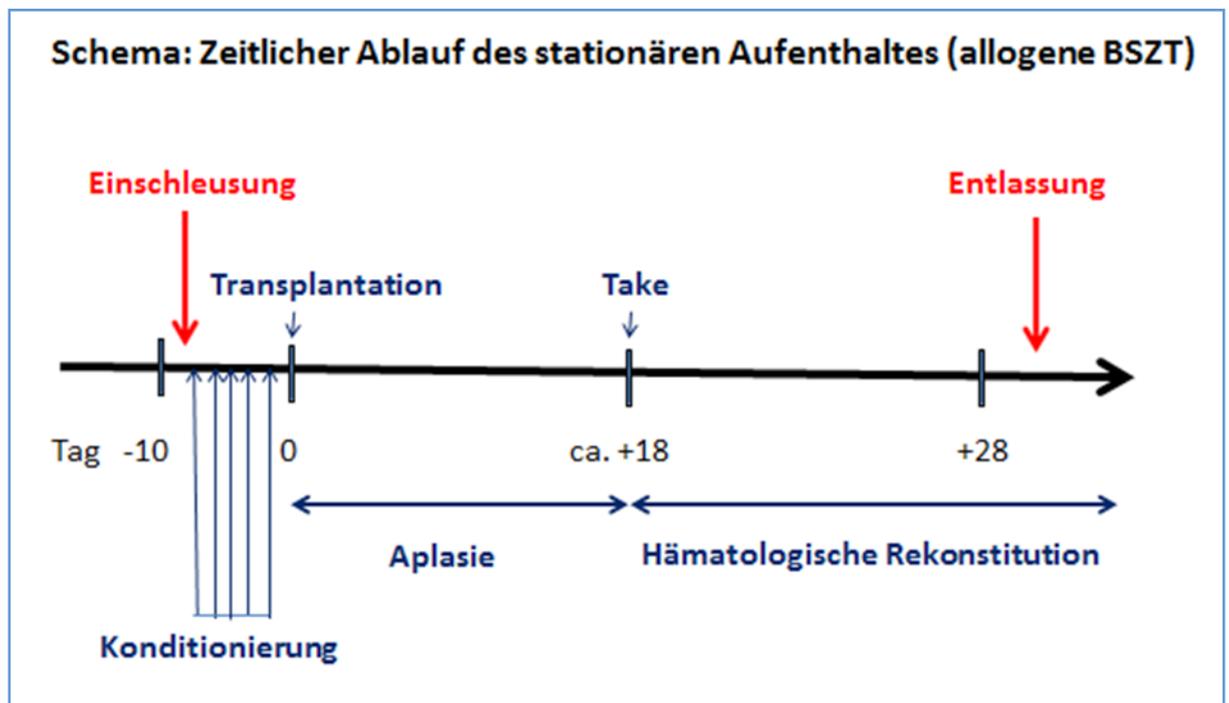


Diagramm 2 Die drei Phasen des stationären Aufenthaltes (Konditionierung, Aplasie, hämatologische Rekonstitution).

Einschleusung:

Hierunter versteht man die Aufnahme des Patienten in die sog. Sterileinheit

Phase 1: Konditionierung

Die Konditionierungsphase dauert im Regelfall 4-10 Tage. Sie beginnt mit der Einschleusung und endet mit der Transplantation. Nach Konvention wird der Tag der Transplantation als Tag 0 bezeichnet, die Tage davor mit -1, -2, -3 etc. und die Tage nach Transplantation mit +1, +2, +3 etc. Die eigentliche Konditionierungstherapie (vgl. Kapitel 1.7) besteht aus einer Chemotherapie, die durch eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) und/oder die Gabe von Antikörpern ergänzt werden kann.

Phase 2: Aplasie

Es folgt eine Phase der Zellarmut, die Aplasie genannt wird. Infolge der Konditionierungstherapie kommt die eigene Blutbildung des Patienten zum Erliegen. Dies erkennt man im Blutbild an einem Abfall aller drei Zellreihen, also der Leukozyten, der Erythrozyten und der Thrombozyten. In dieser Phase ist die Transfusion von Blutprodukten (EKs, TKs/Zellseps, vgl. Kapitel 1. 4) nach festen Regeln erforderlich, um einer stärkeren Blutarmut und einer Blutungsgefahr vorzubeugen. Die routinemäßige Transfusion von Leukozyten hat sich hingegen in der Praxis nicht bewährt. In der Aplasiephase besteht darüber hinaus ein hohes Infektionsrisiko, da das Abwehrsystem des Empfängers bereits nicht mehr verfügbar ist und das neue Abwehrsystem des Spenders noch nicht aufgebaut ist.

Das Angehen des Transplantats (Take/Engraftment)

Es dauert nach Transplantation im Regelfall länger als 14 Tage (meist 3-4 Wochen), bis das Transplantat seine Funktion aufnimmt. Das Anwachsen des Transplantates wird auch im deutschsprachigen Raum als „Take“ bezeichnet. Der Take ist definiert als der erste von 3 aufeinanderfolgenden Tagen, an denen die Konzentration der Granulozyten $500/\mu\text{L}$ überschreitet. Die Phase des höchsten Risikos für Infektionen ist vorüber, sobald das Transplantat angegangen ist.

Phase 3: Hämatologische Rekonstitution

Danach baut sich Schritt um Schritt die neue Blutbildung, also die Spenderblutbildung auf. Dieser Vorgang wird hämatologische Rekonstitution genannt. Diese ist bei komplikationslosem Verlauf üblicherweise ab Tag +28 so weit vorangeschritten, dass der Patient die Behandlung in der Sterileinheit nicht mehr benötigt und im Regelfall nach Hause, d. h. in die ambulante Krankenbetreuung entlassen werden kann.

Bitte beachten Sie, dass die hämatologische Rekonstitution nicht gleichzusetzen ist mit der immunologischen Rekonstitution. Mit der Verfügbarkeit von Spendergranulozyten ist nur ein Basisschutz gegen Infektionskrankheiten gegeben, der es erlaubt, unter der Beachtung von bestimmten Vorsichtsmaßnahmen die Isoliereinheit zu verlassen und nach Hause zurückzukehren. Bis das transplantierte Immunsystem des Spenders im Empfänger voll funktionstüchtig ist, kann es jedoch bis zu einem Jahr nach Transplantation dauern oder im Einzelfall auch noch länger.

Entlassung aus der Sterileinheit

Die Entlassung kann bereits erfolgen, bevor das Blutbild vollständig normalisiert ist

Die Entlassung erfolgt im Regelfall nicht vor Tag + 28, kann sich aber aufgrund von Komplikationen in Einzelfällen deutlich verzögern. In Sonderfällen bedürfen Patienten, die die Sterileinheit verlassen dürfen, zunächst einer weiteren stationären Betreuung in einem konventionellen Krankenzimmer, z. B. auf der Station KMT III.

3.1.2. Die Hauptkomplikationen während des stationären Aufenthalts

Infektionen

Die Reduzierung von Darmkeimen vor Beginn des stationären Aufenthaltes und die keimarme Umgebung in der Sterileinheit bilden nur einen relativen Schutz vor Infektionen.

Speziell in der Aplasiaphase ist die Gefahr insbesondere von bakteriellen Infektionskrankheiten immer vorhanden (vgl. Diagramm 3, Seite 56, Kapitel 5).

Sofern sich eine Infektion durch den Anstieg bestimmter Laborwerte ankündigt, werden gezielte Untersuchungen auf Krankheitserreger eingeleitet und vorbeugend antiinfektiös wirkende Medikamente verabreicht. Ein klassisches Beispiel hierfür ist der Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP), auf den sofort mit dem Einsatz von Breitbandantibiotika nach einem auf klinischer Erfahrung basierendem Stufenplan reagiert wird.

Gelingt es nicht, die Krankheitserreger in einer frühen Phase auszuschalten, können ernste Komplikationen auftreten, wie z. B. eine Sepsis. Hierunter versteht man die Vermehrung von Krankheitserregern (üblicherweise von Bakterien oder Pilzen) im Blut und die dadurch ausgelöste allgemeine Entzündungsreaktion des Körpers. Meist ist es möglich, eine Sepsis durch den frühen Einsatz von Breitbandantibiotika und anderer Medikamente zu beherrschen. Hierfür ist bedeutsam, dass es gelingt, den verantwortlichen Erreger zu identifizieren. Anderenfalls drohen unter Umständen schwere Störungen des Herz- und Kreislaufsystems und auch das Versagen eines oder mehrerer Organe (Multiorganversagen). Intensivmedizinische Maßnahmen (Beatmung, Dialyse, Kreislauftherapie, Gerinnungstherapie) können zur Überbrückung kritischer klinischer Situationen zum Einsatz kommen.

Die akute Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (akute GvHD)

Die akute Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung kann sich bereits während des stationären Aufenthaltes oder kurz nach Entlassung entwickeln.

Wie in Kapitel 1.7 bereits dargelegt, können nach allogener BSZT unerwünschte Immunreaktionen in GvH-Richtung gesunde Organe und Gewebe des Empfängers schädigen und damit eine Krankheit auslösen, die Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung oder kurz GvHD genannt wird.

Allgemein unterscheidet man klinisch eine akute, hochentzündlich verlaufende und eine chronische, allmählich fortschreitende Verlaufsform der GvHD.

Die akute GvHD tritt innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener BSZT auf. In seltenen Fällen können Krankheitszeichen der akuten GvHD bereits festgestellt werden, bevor das Transplantat nach objektiven Kriterien angewachsen ist (vgl. Definition des Take, Seite 42). **Die chronische GvHD** entwickelt sich entweder ab Tag 100 nach Transplantation aus einer vorbestehenden akuten GvHD (sogenannte sekundär-chronische Form) oder tritt „neu“ auf, d. h. ohne vorbestehende akute GvHD auf (sogenannte de novo Form). Unabhängig von der Tageszahl nach Transplantation kann die Gabe von reifen Spenderlymphozyten (sogenannte Donor Lymphozyten Infusion, abgekürzt DLI), die zur Behandlung von Krankheitsrückfällen eingesetzt werden, vgl. Kapitel 1.4 auch nach Tag 100 die klinisch akute Form der GvHD auslösen.

Die akute GvHD befällt bezeichnenderweise die Organe, auf deren Zellen die HLA-Moleküle besonders zahlreich vorkommen, also Haut, Leber, Darm.

- **Akute Haut-GvHD:** Bei der häufigsten Form, der Haut-GvHD, kommt es zu einer Entzündung, deren Ausbreitung und Erscheinungsform je nach dem Schweregrad stark variiert. Die milde Verlaufsform ähnelt einem leichten Sonnenbrand, der typischerweise meist an Händen, Füßen, an der Gesichtshaut, am Rücken sowie im Bereich des Halses und des Dekolletés auftritt. Bei schwerstem Verlauf, der glücklicherweise selten ist, treten Ablösung der Oberhaut am ganzen Körper mit Blutungen und Blasenbildung ähnlich wie bei Opfern von Verbrennungen auf. Die Diagnose wird klinisch gestellt, Hautbiopsien sind nur in Sonderfällen erforderlich.
- **Akute Darm-GvHD:** Am Darm äußert sich die GvHD mit zunehmenden, häufig wässrigen, gelegentlich aber auch blutigen Durchfällen, denen oft Darmkrämpfe vorausgehen. Manchmal sind Magenschmerzen und Übelkeit erste klinische Signale dafür, dass sich eine Darm-GvHD anbahnt. Zur Absicherung der Diagnose einer Darm-GvHD wird häufig eine Darmspiegelung durchgeführt, bei der Gewebeproben entnommen und untersucht werden.
- **Akute Leber-GvHD:** An der Leber äußert sich die GvHD durch einen Anstieg der Leberwerte, den die Patienten meist nur bemerken, wenn der Gallenfarbstoff Bilirubin soweit ansteigt und zu einer sichtbaren Gelbsucht (Ikterus) führt. Bei schwererem Verlauf ist aber auch eine Beeinträchtigung der Leberfunktion möglich. Ob zur Absicherung der Diagnose Leber-GvHD eine Leberbiopsie erforderlich ist, muss von Einzelfall zu Einzelfall individuell entschieden werden.

Schweregrade der akuten GvHD

Aus der Zusammenschau der Beteiligung von Haut, Leber und Darm ergibt sich ein Gesamtschweregrad der GvHD von 0, I, II, III oder IV. Klinisch bedeutsam ist die akute GvHD ab Stadium II. Von einer schweren akuten GvHD spricht man bei Vorliegen eines Gesamtschweregrades III oder IV. Einzelheiten zur Beurteilung des Schweregrades der akuten GvHD finden Sie im Anhang.

Vorbeugung der akuten GvHD

Wie später noch besprochen, ist der Schutz vor Infektionen eine wichtige Maßnahme zur Vorbeugung (Prophylaxe) der akuten GvHD. Zusätzlich werden Medikamente verabreicht, die eine überschießende Aktivierung der transplantierten Immunzellen des Spenders verhindern.

Behandlung der akuten GvHD

Kommt es trotz aller vorbeugender Maßnahmen zur Entwicklung einer klinisch bedeutsamen akuten GvHD (ab Grad II), ist eine Therapie erforderlich. Das wirksamste Medikament zur GvHD-Behandlung ist das Cortison. Immerhin sprechen 60% bis 70% der Patienten anhaltend auf höhere Cortison-Dosen an, sodass das Cortison anschließend ausschleichend abgesetzt werden kann. Wenn Cortison allein nicht den erwünschten Effekt hat, können eine Reihe weiterer Immunsuppressiva eingesetzt werden.

Hinweis: Einzelheiten zur Vorbeugung und Behandlung der akuten GvHD finden Sie im Anhang. Die chronische GvHD wird erst im folgenden Kapitel 4 abgehandelt, da sie erst ab Tag +100 nach Transplantation auftritt, d. h. im Regelfall erst lange nach der Entlassung aus der stationären Behandlung.

3.2. Hintergrundinformationen

3.2.1. Aufgabe

Aufgabe der Stationen ist die medizinische und psychische Betreuung der Patienten von der Einschleusung bis zur Entlassung zur fachgerechten Durchführung der allogenen BSZT.

3.2.2. Ortsbeschreibung/Infrastruktur

Die Stationen KMT I und KMT II sind im 1. bzw. 2. Stock des KMT-Haupthauses untergebracht. Im Erdgeschoss des Haupthauses befinden sich das Sekretariat des Klinikdirektors und die Einheit zur Durchführung der Ganzkörperbestrahlung. Beide Stationen sind für die Durchführung allogener BSZT von erwachsenen Patienten vorgesehen und verfügen über jeweils 10 sogenannte Sterileinheiten (s.u.). In allen Krankenzimmern der Station KMT I und KMT II ist es möglich, bei Bedarf maschinelle Beatmungen und Hämodialysen durchzuführen.

Die Station KMT III ist im Erdgeschoss des WTZ-Ambulanzgebäudes untergebracht. Sie verfügt über 5 Sterileinheiten, die für die allogene oder autologe Transplantation von Kindern und Erwachsenen vorgesehen sind, 3 Doppelzimmer mit modernster intensivmedizinischer apparativer Ausstattung für Patienten des Zentrums für konservative Onkologie (KMT-Klinik, Klinik für Hämatologie, Klinik für Innere Medizin/Tumorforschung und Strahlenklinik) sowie ein weiteres Doppel- und 4 Einzelzimmer, die überwiegend zur Nachsorge von Patienten der KMT-Klinik genutzt werden, die zwar noch weiterhin stationär behandelt werden müssen, aber die Betreuung in einer Sterileinheit (s. u.) nicht mehr benötigen.



Abb. 18 Das KMT-Haupthaus. Die Station KMT I befindet sich im 1. Stock und die Station KMT II im 2. Stock. Im Erdgeschoss befinden sich das Sekretariat und das Dienstzimmer des Klinikdirektors sowie die Einheit zur Durchführung der Ganzkörperbestrahlung.



Abb. 19 Das WTTZ-Ambulanzgebäude. Im Erdgeschoss befindet sich die Station KMT III, im Zwischengeschoss (ZG) die KMT-Koordination und im 3. Obergeschoss (OG) die KMT-Poliklinik.

Unter dem Begriff Sterileinheit versteht man ein Einzelzimmer mit Vorschleuse und einem separaten Badezimmer, das Dank spezieller Belüftungstechnologie für Patienten eine besonders keimarme Umgebung garantiert.

Sinn der Sterileinheit ist die Vermeidung von Infektionen durch Umweltkeime. Begleitend werden Medikamente verabreicht, die die natürlich vorkommenden Darmkeime (Pilze, unter Sauerstoffausschluss wachsende Bakterien) deutlich reduzieren (orale selektive Darmdekontamination). Die Gabe dieser Medikamente wird bereits vor der stationären Aufnahme gestartet (vgl. Kapitel 2.2), während der Behandlung in der Sterileinheit fortgesetzt und durch eine keimarme Ernährung unterstützt. Hierdurch soll vermieden werden, dass der Patient sich „quasi von innen“ mit seiner eigenen Darmflora ansteckt. Die körpereigenen Darmkeime sind eigentlich harmlos, können aber gefährliche Infektionskrankheiten verursachen, sobald sie nicht mehr von einem funktionierenden Immunsystem in Schach gehalten werden. Die Vorbeugung von Infektionen bedeutet, wie in Kapitel 3.1 bereits erwähnt, gleichzeitig eine Vorbeugung der GvHD.



Abb. 20 Blick in eine Sterileinheit der Station KMT I.



Abb. 21 Blick in eine Sterileinheit der Station KMT III, zelck – fotografie, Essen.



Abb. 22 Nutzung der Gegensprechanlage zwischen der Sterileinheit und dem Besucherbalkon.
zelck – fotografie, Essen.

3.3. Verfahrensabläufe der stationären Betreuung und praktische Hinweise

Ärztliche Visiten, Pflegevisiten

Während des gesamten stationären Aufenthaltes erfolgt eine tägliche Visite durch die betreuenden Stationsärzte/innen. Einmal in der Woche gibt es eine Visite durch den jeweiligen Oberarzt/ärztin der Station, sowie einmal wöchentlich durch den Klinikdirektor.

Patienten-Schwestern/Pfleger-Schlüssel

Von Seiten der Pflege gibt es in jeder Tagesschicht (Früh-, Spät- oder Nachtschicht) jeweils eine gezielte Ansprechperson, die für Sie zuständig ist. Normalerweise ist im Frühdienst eine Pflegekraft für maximal drei Patienten zuständig. Im Spät- und Nachtdienst betreut eine Pflegekraft je nach Besetzung auch bis zu fünf Patienten. Mit dem Früh- bzw. dem Nachtdienst kann individuell abgesprochen werden, wann man zu Bett gehen bzw. geweckt werden möchte.

Besuche/Besuchszeiten

Die offiziellen Besuchszeiten für die Patientenzimmer sind für KMT1 und KMT2 von 12 bis 20 Uhr und für KMT3 von 15 bis 20 Uhr. In begründeten Fällen können Ausnahmeregelungen vereinbart werden. Auf den Besucherbalkonen sind Besuche jederzeit möglich. In den Sterileinheiten darf sich jeweils nur ein Besucher aufhalten. Falls mehrere Besucher anreisen, muss man sich intern absprechen und ggf. zwischenzeitlich wechseln. Die Gegensprechanlage erlaubt Gespräche zwischen allen Besuchern und dem Patienten. Kindern unter 15 Jahren ist der Zutritt auf die Station nicht erlaubt. Blumen dürfen nur auf dem Besucherbalkon vor dem jeweiligen Patientenzimmer aufgestellt werden.

Die Sterileinheit

Alle Personen, die das Patientenzimmer betreten möchten, müssen sich in der Schleuse einen Schutzkittel, eine OP-Haube sowie unsterile Handschuhe anziehen. Vor Betreten des Patientenzimmers muss die interne Lüftung auf 100% gestellt werden und nach Verlassen des Zimmers wieder auf 50%. Wie das genau geht, zeigen wir allen Besuchern gerne.

Die Vielzahl technischer Geräte in der Sterileinheit mag auf den ersten Blick erschreckend wirken. Letztendlich gewöhnt man sich aber an all die Apparate, die Ihrer Sicherheit dienen, und bewertet sie dann eher wie Sonderausstattungen in einem teuren Auto. Jedes Zimmer verfügt über ein Fahrradergometer („Heimtrainer“). Bitte nutzen Sie diesen, sobald das Pflegepersonal es Ihnen erlaubt hat. In bestimmten klinischen Situationen (z. B. starker Mangel an Blutplättchen, erhöhter Blutdruck) wird man Ihnen von der Nutzung des Heimtrainers abraten.

Gegenstände, die Sie in das Krankenzimmer mitbringen, sollten aus abwischbaren Materialien bestehen, da sie täglich mit desinfizierenden Lösungen gereinigt werden müssen. Fotos sollten in eine Folie eingeschweißt (laminiert) werden. Holzbilderrahmen und Blumen sind im Krankenzimmer nicht erlaubt. Sie können sich jedoch vom Besucherbalkon aus die Fensterfront schmücken lassen. Wir bitten aber, dass Ihre Angehörigen nach Ihrer Entlassung alle Dekorationen wieder abnehmen.

Die Einschleusung

Das Beziehen der Sterileinheit erfolgt in der Regel am Morgen nach dem Aufnahmetag. Hierbei werden das gesamte Patientenzimmer und alle von Ihnen mitgebrachten Gegenstände (z. B. Laptop, Spielekonsolen, Glücksbringer) wischdesinfiziert, während Sie sich im Badezimmer mit speziellen Lotionen waschen.

ZVK-Anlage, Benutzung von Port-Systemen

Die Anlage des ZVKs erfolgt meist am Aufnahmetag unter Ultraschallkontrolle und sterilen Bedingungen. Um eine Infektion des ZVKs zu vermeiden, wird dieser mehrfach täglich von den Pflegekräften gespült und von außen desinfiziert. Es erfolgt daher keine Abdeckung durch ein Pflaster. Ein Kontakt der Einstichstelle mit Fingern/Händen muss vermieden werden. Implantierbare zentralvenöse

Zugänge, wie z. B. Port-a-Cath Systeme, sind für die Durchführung der Therapie in der Sterileinheit nicht geeignet. Sofern solche Systeme nicht infiziert sind, können sie aber belassen und später unter ambulanten Bedingungen wieder genutzt werden.

Die Konditionierung (Chemotherapie, TBI, Immunsuppression inklusive ATG)

Die Chemotherapie wird über den ZVK verabreicht mit üblichen Einlaufzeiten von 30 Minuten bis zu zwei Stunden. Damit Sie sich im Zimmer frei bewegen können, ist der ZVK an eine sieben Meter lange Spiralleitung angeschlossen, mit der man auch ohne Probleme das Badezimmer aufsuchen kann.

Sofern eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) bei Ihnen vorgesehen ist, findet sie in der Regel zweimal täglich statt, einmal am frühen Vormittag und einmal am Nachmittag. Sie werden zur Durchführung der TBI mit einem sauberen Kittel, Mundschutz, Schutzhaube und sterilen Handschuhen bekleidet von einer Pflegekraft zur Bestrahlungseinheit gebracht, die sich im Erdgeschoss des KMT-Hauptgebäudes befindet und von dort auch wieder (falls erforderlich mit einem Sitzwagen) abgeholt. Die Einzelbestrahlung dauert bis zu 1 ½ Stunden. Während der Bestrahlung sind Sie fortlaufend über einen Kreislaufmonitor mit der Zentralüberwachung der Station KMT1 verbunden.

Die immunsuppressive Therapie mit Methotrexat (MTX) kann unter Umständen eine schwere Mundschleimhautentzündung (Mukositis) hervorrufen. Um dem vorzubeugen empfiehlt es sich, während der Gabe des MTX Wassereis zu lutschen und die Mundschleimhaut häufig mit Mineralwasser sowie desinfizierenden Lösungen zu spülen. Ciclosporin oder Tacrolimus müssen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, einen ausreichenden Spiegel im Blut erreichen. Daher wird dieser an drei Tagen in der Woche kontrolliert, bei Bedarf auch häufiger.

Sofern bei Ihnen im Rahmen der Konditionierung eine Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) vorgesehen ist, sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Wegen der Gefahr unerwünschter Wirkungen ist unter und ggf. auch nach der ATG-Gabe eine Überwachung der Herz- und Kreislauffunktionen notwendig, um rechtzeitig mit Medikamenten auf Komplikationen reagieren zu können.

Der zulassungsüberschreitende Einsatz (Off-Label-Use) von Arzneimitteln

Unter Off-Label-Use versteht man den Einsatz eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des im Rahmen des Zulassungsverfahrens beantragten und damit offiziell genehmigten Gebrauchs, beispielsweise hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Behandlungsdauer oder der Medikamentendosis. Man spricht daher von einem Zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln. Nicht nur im Rahmen der Konditionierung, sondern auch in anderen Einsatzbereichen ist der „off-label-use“ von Medikamenten unvermeidbar, da die meisten Arzneimittel keine spezielle Zulassung für den Einsatz in der Transplantationsmedizin haben. Detaillierte Informationen zu diesem Thema finden Sie im Anhang.

Die Transplantation

In der Regel erfolgt die Transplantation im Laufe des Nachmittags. Kommt das Transplantat von weiter her (z. B. aus dem Ausland), kann die Transplantation auch nachts erfolgen. Bei einem peripher gewonnenen Stammzellpräparat beträgt das Volumen meist 200 bis zu 500 ml, so dass die Transplantation nach ca. einer bis 1 ½ Stunden abgeschlossen ist. Im Falle eines Knochenmarktransplantats kann die Übertragung hingegen mehrere Stunden dauern, da das Volumen hier 1 bis 1 ½ Liter betragen kann. Es ist möglich, dass ein Angehöriger bei der Transplantation mit im Zimmer anwesend ist.

Falls das Transplantat bereits im Vorfeld gewonnen und tiefgefroren (kryokonserviert) wurde, erfolgt die Transplantation meist in den Vormittagsstunden. Hierbei ergeben sich einige Besonderheiten, da dem Transplantat vor dem Einfrierprozess das Frostschutzmittel DMSO zugesetzt wurde. Das DMSO gelangt nach dem Auftauen mit dem Transplantat in Ihren Kreislauf und kann unerwünschte Wirkungen haben. Hierzu zählen Geschmacksempfindungen (ähnlich wie Tomatensuppe, Rote Beete, Knoblauch), ein Hitzegefühl, Kratzen im Hals, Übelkeit oder auch Abfall der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung. Solche Nebenwirkungen klingen allerdings innerhalb weniger Minuten nach Beendigung der Transplantation ab, da das DMSO rasch im Blutstrom verdünnt wird. In den folgenden Tagen wird das DMSO über die Atemluft und die Haut ausgeschieden. Hierdurch verbreitet sich ein süßlicher Geruch in Ihrem Zimmer, den die Besucher wahrnehmen, Sie als Patient hingegen nicht.

Der Haarausfall

Bei den meisten Chemotherapien kommt es nach ca. zwei Wochen zu einem Ausfall der Kopfbehaarung. Sobald dieser beginnt, empfehlen wir die Haare komplett zu rasieren, damit es nicht zu einer Infektion im Bereich der Einstichstelle des ZVKs durch ausfallende Haare kommt. Falls es Ihnen unangenehm sein sollte, vorübergehend sehr wenig Haupthaar zu haben, können Sie auch in der Sterileinheit eine Kopfbedeckung (z. B. ein Kopftuch) tragen.

Übelkeit und Erbrechen

Diese Komplikationen treten relativ selten auf. Durch eine symptomatische Therapie kann hier meist schnell Abhilfe geschaffen werden. Ggf. ist eine weiterführende Diagnostik zur Abklärung der Ursache nötig.

Serviceleistungen auf Station

Neben der medizinischen Versorgung bieten wir Ihnen auch einige andere Leistungen während des stationären Aufenthaltes an.

- **Sozialdienst.** So ist es zum Beispiel wichtig, dass schon frühzeitig Fragen im sozialen Bereich geklärt werden wie zum Beispiel Krankschreibungen, Hilfsmittel, Haushaltshilfen, etc. Dafür besteht die Möglichkeit schon während des ambulanten Vorlaufs Kontakt mit dem hiesigen Sozialdienst aufzunehmen. Dies ist bei allen Fragen aber auch zu späteren Zeitpunkten möglich.

- **Seelsorge, Patientenselbsthilfegruppe.** Manchmal ist es für Familienmitglieder nicht möglich, Sie auf Grund der Entfernung von Zuhause regelmäßig zu besuchen. Hier gibt es Möglichkeiten, Besuche der Seelsorge oder auch der Selbsthilfegruppe „Berg und Tal e.V.“ für Patienten zu organisieren. Aushänge der Seelsorge sowie der Selbsthilfegruppe finden Sie auf jeder Station. Hier sind Termine für Gottesdienste, Gruppenabende, Kochkurse etc. angegeben.
- **Psychosomatische, psychologische und psychiatrische Betreuung.** Bei speziellen Problemen wird nach Rücksprache mit dem Stationsarzt professionelle Hilfe durch die Kollegen der Klinik für Psychosomatik oder Psychiatrie bereitgestellt.
- **Physiotherapie.** Standard ist, dass jeder Patient ab dem Tag nach der Transplantation einmal täglich für ca. 30 Minuten eine mit dem Stationsarzt abgesprochene, professionelle physiotherapeutische Behandlung erhält. Diese besteht je nach Krankheitszustand und Blutbildwerten aus Atemtherapie bis hin zu Training mit leichten Gewichten, Fahrradergometer oder Therabändern.
- **Essen und Trinken auf Station.** Standard in der Sterileinheit ist die keimarme Kost. Daher gibt es zum Frühstück und Abendessen nur bestimmte Brotaufstriche. Auch das keimarme Mittagessen wird Ihnen trotz einer Auswahl von mehreren Gerichten nicht immer zusagen. Es ist aber möglich, dass Ihre Angehörigen Ihnen Nahrungsmittel nach Ihren Wünschen mitbringen. In jedem Zimmer hängen Listen aus, auf denen erlaubte und verbotene Lebensmittel verzeichnet sind. Rohe oder geräucherte Nahrungsmittel sind nicht erlaubt. Problemlos sind Tiefkühlprodukte wie z. B. Pizza und Baguettes. Diese können im Gefrierfach auf der Station verwahrt und bei Bedarf für Sie zubereitet werden. Süßigkeiten dürfen keine Nüsse enthalten, sollten in möglichst kleinen, doppeltverpackten Beuteln abgegeben werden und müssen in der Vorschleuse gelagert werden. Mitbringen von selbst gekochter Nahrung ist nicht erlaubt.
- **Nutzung von Festnetztelefon, Mobiltelefon und Internet.** Sie dürfen in der Sterileinheit Ihr Mobiltelefon benutzen. Zur Nutzung der Festnetzanlage des Universitätsklinikums muss eine Telefonkarte (5 Euro Pfand) erworben werden und mit einem Budget (zwischen 5 und 50 Euro) geladen werden. Auf der Telefonkarte ist die Nummer hinterlegt, über die Sie dann erreichbar sind. Wichtig: Die Gegensprechanlage zum Besucherbalkon funktioniert ebenfalls über die Telefonanlage, ist aber kostenfrei. In der gesamten Klinik ist der Internetzugang über LAN möglich. Sollten Sie Ihr eigenes LAN Kabel vergessen haben, kann Ihnen von der Station leihweise ein Kabel zur Verfügung gestellt werden. Möchten Sie WLAN nutzen, so ist dieses nur über den Erwerb einer Telefonkarte möglich. Die Benutzung kostet dann 2,50 Euro täglich.

- **Andere Unterhaltungsmöglichkeiten**

Bücher, Zeitungen und Zeitschriften, Mal- und Handarbeitsutensilien sowie Musikinstrumente können prinzipiell in die Sterileinheit eingeschleust werden. Dies gilt auch für Videospiele und Spielekonsolen. Wir bitten Sie, Detailfragen mit dem Pflegepersonal abzustimmen.

Grundsätzlich müssen Sie bedenken, dass alle Gegenstände, die Sie in die Sterileinheit mitbringen, täglich mit einer aggressiven desinfizierenden Lösung gesäubert werden. Somit kann die Qualität der Oberflächen und ggf. die Technik darunter leiden.

Die Entlassung

- **Die „Vorwarnzeit“.** Sobald die Entlassung absehbar ist, werden Sie und Ihre Angehörigen in der Regel ca. eine Woche vor dem von den Ärzten ins Auge gefassten Termin informiert. Somit verbleibt noch genügend Zeit für Ihre Angehörigen, Ihre Wohnung gründlich zu reinigen. Ihre Angehörigen sollten sich schon während der Phase in der Sterileinheit über alle Maßnahmen informieren, die für Ihre Rückkehr nach Hause erforderlich sind. Hilfreich hierbei sind Nachfragen bei dem Stationsarzt, der Besuch eines pflegerischen Informationsgespräches, welches einmal wöchentlich erfolgt und das Lesen der Ernährungs- und Informationsbroschüre, die auf der Station verteilt wird.
- **Das Entlassungsgespräch.** Das Gespräch mit dem behandelnden Arzt der KMT- Klinik findet einige Tage vor der Entlassung statt. Wünschenswert ist, dass auch Ihr nächster Angehöriger oder eine andere Kontaktperson, die hauptsächlich für Ihre Versorgung mitverantwortlich ist, an diesem Gespräch teilnimmt.
- **Der erste Termin in der KMT-Poliklinik.** Dieser Termin wird für Sie von den Stationsärzten vereinbart und Ihnen beim Entlassungsgespräch mitgeteilt.
- **Medikamente für zu Hause.** Sie erhalten vor Entlassung einen ausführlichen Medikamentenplan und eine Medikamentenschulung, d. h. eine Pflegekraft übt mit Ihnen das Stellen der Medikamente für zu Hause ein. Damit Sie keine Probleme mit der Erstbeschaffung der Medikamente für zu Hause direkt nach Entlassung haben, organisieren wir diese für Sie.
- **Der Taxischein.** In Kooperation mit dem Sozialdienst wird die Übernahme der Fahrtkosten durch die Krankenkasse geregelt. Üblicherweise erhalten Sie von der Station einen Taxischein für die Fahrt nach Hause und dann alle weiteren Taxischeine von der KMT-Poliklinik. Üblicherweise werden Taxischeine für den Zeitraum von 6-12 Monaten nach Entlassung ausgestellt.

4. Die ambulante Betreuung der Patienten nach der Transplantation in der KMT-Poliklinik

4.1. Medizinische Grundlagen

Die Hauptprobleme der ambulanten Nachbetreuung stellen die Immunschwäche, die chronische GvHD und andere mögliche Spätfolgen der allogenen Transplantation sowie der Rückfall der bösartigen Grunderkrankung dar.

4.1.1. Das angeborene und das erworbene Immunsystem

Das angeborene Immunsystem stellt die erste Linie der Verteidigung gegen Krankheitserreger dar. Neben anatomischen Barrieren (z. B. Schleimhäute) gehören auch in den Körperflüssigkeiten gelöste Moleküle z. B. auch Fresszellen, wie Granulozyten, Monozyten und Makrophagen zum angeborenen Immunsystem. Das angeborene Immunsystem kann nur Gruppen von Krankheitserregern unterscheiden und reagiert stereotyp, wenn diese auftauchen. Die Phagozytose von Krankheitserregern (Aufnahme in das Zellinnere und Verdauung) ist ein solcher Mechanismus.

Das erworbene Immunsystem stellt die zweite Linie der Verteidigung gegen Krankheitserreger dar und wird genutzt, wenn das angeborene Immunsystem allein nicht ausreicht. Seine Wirkung beruht darauf, dass sich Lymphozyten, die spezifische Rezeptoren gegen einen bestimmten Krankheitserreger tragen, vermehren und dann auch unter Einbindung der Zellen des angeborenen Immunsystems die Erregerabwehr auf zahlreichen Ebenen organisieren. Hierzu gehört auch die Bildung von spezifischen Antikörpern. Kennzeichen des erworbenen Immunsystems ist seine Gedächtnisfunktion, also die Fähigkeit, schneller und stärker gegen einen Krankheitserreger zu reagieren, wenn er erneut auftaucht.

4.1.2. Die Transplantatschwäche

Gelegentlich wächst das Transplantat nach Transplantation nur verzögert an, oder es stellt sich nach anfänglich guter Transplantatfunktion erneut eine Transplantatschwäche ein. Man erkennt diese in erster Linie an einer fehlenden Normalisierung/einem erneuten Abfall der Zahl der Granulozyten im Blut. Hierfür gibt es zahlreiche mögliche Ursachen. Neben immunologischen Reaktionen in HvG-Richtung kommen auch Medikamente und Infektionen in Frage sowie eine

Störung des Knochenmarkgerüstsystems. Eine Transplantatschwäche ist immer mit einer Störung der angeborenen und erworbenen Immunabwehr verbunden. Zur Therapie einer ausgeprägten Transplantatschwäche können nochmals Blutstammzellen vom ursprünglichen Spender ohne eine erneute vorgeschaltete Konditionierung übertragen werden. In diesem Fall spricht man von der Gabe eines Stammzellboost.

4.1.3. Die Immunschwäche

Bereits bei Entlassung aus der Sterileinheit haben sich die neutrophilen Granulozyten, die Monozyten und andere Zellen des sogenannten angeborenen Immunsystems im Regelfall weitgehend normalisiert und bieten einen Basisschutz vor Infektionskrankheiten. Trotz normaler Leukozytenzahlen besteht in den folgenden Monaten aber dennoch eine Immunschwäche, da die erworbene Immunabwehr erst nach und nach wieder aufgebaut wird. Dies äußert sich in einer erhöhten Infektionsgefahr insbesondere gegenüber Viren und Pilzen (vgl. Diagramm 3).

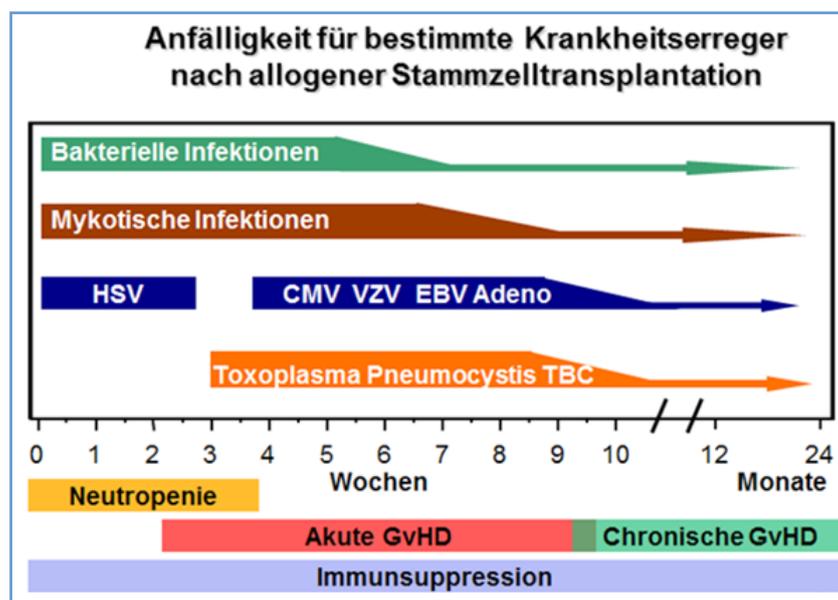


Diagramm 3 Erhöhte Anfälligkeit von Patienten nach allogener BSZT für Infektionskrankheiten, aufgeschlüsselt nach den ursächlichen Mikroorganismen. Legende: In blau unterlegt sind bestimmte Viren: HSV = Herpes simplex-, CMV = Cytomegalie-, VZV = Varizella Zoster-, EBV = Epstein-Barr-Virus, Adeno = Adenovirus. In orange unterlegt: Toxoplasma = Toxoplasma gondii, ein einzelliger Mikroorganismus. Parasit, dessen Endwirt Katzen sind. Pneumocystis = Pneumocystis jirovecii, ein Pilz, der Entzündungen der Gerüststruktur (Interstitium) der Lunge hervorrufen kann, TBC = Mykobakterien als Erreger der Tuberkulose. Neutropenie: Kritischer Mangel an neutrophilen Granulozyten.

Prophylaxe und Therapie von Infekten bei Immunschwäche

Solange bei Ihnen von einer erhöhten Infektgefährdung ausgegangen werden muss, wird die vorbeugende Einnahme bestimmter, antiinfektiv wirkender Medikamente fortgesetzt und Sie sind aufgefordert, die besprochenen Hygiene- und Verhaltensmaßnahmen einzuhalten.

Zur Behandlung von Infekten während der Zeit der Immunschwäche werden Medikamente eingesetzt, die möglichst gezielt auf die vermuteten oder nachgewiesenen Krankheitserreger wirken (Antibiotika gegen Bakterien, Antimykotika gegen Pilze, Virostatika gegen Viren). Gelegentlich ist auch die Gabe von Antikörpern erforderlich.

4.1.4. Die chronische GvHD

Neben einer akuten GvHD kann es auch zur Entwicklung einer chronischen Verlaufsform der GvHD kommen. Diese tritt erst drei Monate nach Transplantation in Erscheinung, verläuft in der Regel langsamer und kann über Monate und Jahre fortauern. Sie kann sich sowohl schleichend aus einer akuten GvHD entwickeln als auch ohne vorangegangene akute GvHD jederzeit ohne Ankündigung auftreten. Symptome einer chronischen GvHD können vor allem dann auftreten, wenn die immunsuppressive Medikation reduziert, ausgeschlichen oder abgesetzt wird. Neben milden Verlaufsformen, die keiner Behandlung bedürfen, gibt es moderate und schwere Ausprägungen, die eine u. U. längerfristige Therapie mit Immunsuppressiva notwendig machen. In aller Regel ist die Behandlung ambulant möglich. In den meisten Fällen kommt es aber nach einiger Zeit unter immunsuppressiver Therapie zu einer Anpassung des Immunsystems im Sinne einer Toleranz zwischen Spender und Empfänger. Die GvHD-Aktivität und die Entzündungsprozesse schwächen sich dann ab, und schließlich kann ganz auf eine immunsuppressive Medikation verzichtet werden.

Die chronische GvHD kann zahlreiche Organe befallen

Zu nennen sind hier neben anderen die Haut und die Hautanhangsgebilde (Haare, Finger- und Fußnägel etc.), der Verdauungstrakt, der Bewegungsapparat (Muskel, Sehnen, Gelenke), die Lunge, die Nieren sowie die Leber. Bei einer chronischen GvHD besteht zusätzlich eine erhöhte Infektanfälligkeit.

Therapieprinzipien der chronischen GvHD

Neben der systemischen medikamentösen Behandlung (Tabletten und Infusionen) kann eine lokale Lichttherapie, die von Hautärzten durchgeführt wird, hilfreich sein. Auch eine UV-Therapie mit der UV-sensibilisierenden Substanz „Psoralen“ kann als sogenannte Creme- oder Bade-PUVA-Behandlung sehr effektiv sein. Bei starker GvHD-Aktivität kann eine Antikörper- oder Interleukintherapie in Erwägung gezogen werden, ebenso wie die regelmäßige Durchführung einer extrakorporalen Photopherese (ECP), einer Art Blutwäsche, bei der Immunzellen des Blutes UV-A-Wellen ausgesetzt werden. Selbst ein langer Verlauf der chronischen GvHD besagt nicht, dass die Reaktion nicht doch noch zum Stillstand kommt.

Hinweis: Detailinformationen über die chronische GvHD und ihre Behandlung finden Sie im Anhang.

4.1.5. Andere mögliche Spätfolgen nach allogener BSZT

Die nachfolgende Liste möglicher Spätfolgen hat denselben Stellenwert wie der Beipackzettel von Medikamenten. Es gibt häufigere und seltenere unerwünschte Wirkungen. Manche Patienten werden von Spätfolgen aller Art sogar weitestgehend verschont und kein einziger Patient wird alle gelisteten Spätfolgen erleiden.

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden nachfolgend mögliche Spätfolgen der allogenen BSZT gelistet, die sich Monate bis Jahrzehnte nach der Transplantation entwickeln können:

Diabetische Stoffwechsellage, Blutdruckschwankungen, Flüssigkeitseinlagerungen (Ödeme), Gelenkverschleiß (Arthrose), chronische Nieren-, Leber- und Gallenwegserkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Trübung der Augenlinsen (Katarakt, grauer Star), Störungen der Schilddrüsenfunktion, Störungen im Geschmackempfinden, depressive Störungen, Melancholie, Störungen der Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Erschöpfung, Antriebslosigkeit (Fatigue), Osteoporose und nicht entzündliche Knochennekrosen, sexuelle Störungen und Zweitmalignome (bösartige Erkrankungen von anderen Organen).

Hinweis: Detailinformationen über die genannten Spätkomplikationen finden Sie im Anhang.

4.1.6. Krankheitsrückfall, Heilungsbewährung und Heilung

Sinn und Zweck der regelmäßig stattfindenden Verlaufskontrollen in der KMT-Ambulanz ist auch die Überwachung des sogenannten Remissionsstatus. Ist die Grunderkrankung nach allogener BSZT nicht mehr nachweisbar, sprechen wir von einer kompletten Remission. Bis zu einem Zeitraum von 5 Jahren nach Transplantation befinden sich die Patienten dann in der Phase der Heilungsbewährung, d. h. von einer Heilung kann erst nach Ablauf dieser Heilungsbewährung gesprochen werden, sofern Krankheitsfreiheit bis dahin bestehen bleibt. Werden Anzeichen einer erneuten Krankheitsaktivität, z. B. anhand des Blutbilds oder bestimmter Krankheitsmarker nachgewiesen, muss darauf unmittelbar reagiert werden, indem weiterführende Diagnostik z. B. mittels Knochenmarkpunktion erfolgt. Bestätigt sich eine erneute Krankheitsaktivität, wird die immunsuppressive Therapie reduziert oder komplett abgesetzt, sodass das Spenderimmunsystem den Kampf gegen die Grunderkrankung ungehindert aufnehmen kann. Reicht dies allein nicht aus, sind im Einzelfall alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zu diskutieren und abzuwägen. Dies beinhaltet auch die Gabe erneuter Chemotherapie oder möglicherweise eine nochmalige allogene BSZT.

4.2. Hintergrundinformationen

4.2.1. Die Aufgabe der KMT-Poliklinik

Die Aufgabe der KMT-Poliklinik ist die Versorgung von Patienten, deren weitere medizinische Behandlung nach allogener BSZT ambulant erfolgen kann. Üblicherweise werden Patienten nach der Transplantation direkt aus der keimarmen stationären Patienteneinheit (Sterileinheit) nach Hause entlassen und durch die KMT-Poliklinik weiter betreut. Der klinische Erfolg der BSZT wird mittlerweile nur noch selten auf der Transplantationsstation entschieden. Viele Auswirkungen der stationären Behandlung machen sich oft erst nach Wochen und Monaten bemerkbar, ebenso wie transplantationsassoziierte Spätfolgen oder Infektionskomplikationen. Den vielen medizinischen Besonderheiten und der relativen Seltenheit allogener stammzelltransplantierte Patienten steht in Essen ein langjähriger Erfahrungsschatz in dieser spezialisierten Fachdisziplin gegenüber, sodass die ambulante Nachbehandlung in einer Fachambulanz nicht nur als sinnvoller sondern auch als unverzichtbarer Bestandteil des Therapiekonzepts „allogene BSZT“ erscheint, der für den gesamten Transplantationserfolg mitentscheidend ist. Die wesentlichen medizinischen Probleme, mit denen sich die KMT-Poliklinik befasst, sind die kontinuierliche Anpassung der notwendigen Medikation, die Schwäche des neuen Immunsystems, Infektionen, die chronische GvHD und andere Spätfolgen der Transplantation sowie der Krankheitsrückfall. In vielen Fällen übernimmt die KMT-Poliklinik auch medizinische Beratungsfunktion und empfiehlt je nach gesundheitlichem Problem Konsultationen bei anderen Fachdisziplinen.

4.2.2. Ortsbeschreibung

Die KMT-Poliklinik ist im WTZ-Ambulanzgebäude untergebracht, also in demselben Gebäude wie die KMT-Koordination und die Station KMT III (vgl. Anhang, Kapitel 6.1).

4.2.3. Infrastruktur

In der 3. Etage des WTZ-Ambulanzgebäudes befinden sich die zum Teil gemeinsam genutzten Räumlichkeiten der KMT-Poliklinik und der hämatologischen Tagesklinik (Klinik für Hämatologie) mit dem Anmeldungsbereich (getrennt nach KMT und Hämatologie), Wartebereich, Aufenthalt für bettlägerige Patienten, Isolationszimmer, Blutentnahmelabor, 7 Behandlungszimmern und einem Sonografie-/Knochenmarkpunktionsraum. Für die Patientenversorgung stehen bis zu 7 Fachärzte aus der KMT-Klinik sowie in aller Regel 3 bis 4 examinierte Pflegekräfte der KMT zur Verfügung. Die Nutzung von Mobiltelefonen und Internet ist in den Wartezonen erlaubt, Isolationsraum und Bettzimmer sind mit TV ausgestattet. Infusionsbehandlungen und Bluttransfusionen erfolgen in den gemeinsamen Räumlichkeiten der WTZ-Ambulanz in der 2. Etage (sogenannte Therapie-Ebene). Das hier tätige Pflegepersonal steht in ständigem engen Kontakt mit dem KMT-Ärzte- und Pflegeteam der 3. Etage. Es stehen Ruhesessel, Liegemöglichkeiten, TV und ein gebührenpflichtiges WLAN zur Verfügung.

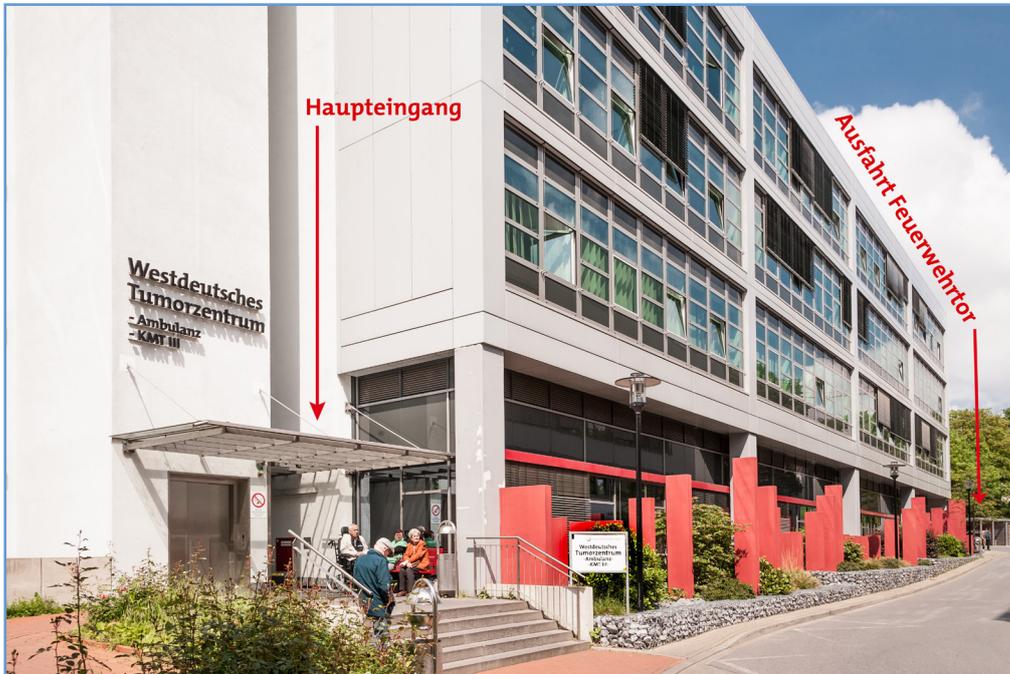


Abb. 23 Das WTZ-Ambulanzgebäude. Der Haupteingang und die Lage des Feuerwehrtors (Ausfahrt Hohlweg, nicht mit abgebildet) sind mit roten Pfeilen markiert.



Abb. 24 Therapieebene zur Verabreichung von Blutkonserven, Infusionen etc.

4.3. Verfahrensabläufe der ambulanten Nachsorge und praktische Hinweise

Zu den Abläufen im Detail innerhalb der KMT-Poliklinik erhalten Sie bei den ersten Besuchen vom Pflorgeteam ein Merkblatt. Die Befolgung einiger Regeln ermöglicht es uns, im Sinne jedes einzelnen Patienten effizient, zeitnah und strukturiert arbeiten zu können.

Anmeldung

Melden Sie sich nach Betreten der KMT-Poliklinik beim Pflorgeteam am Empfang. Stellen Sie sicher, dass Sie registriert wurden, geben Sie die Liste Ihrer Verordnungswünsche ab, und warten sie auf weitere Anweisungen im Wartebereich.

Blutentnahme

Begeben Sie sich nach Aufrufen Ihres Namens in das Blutentnahmelabor und nehmen Sie anschließend vor dem Raum des Ihnen zugeordneten Arztes Platz.

Wartezeiten

Durch Vergabe fester Termine wird versucht, Stausituationen und damit Wartezeiten zu minimieren. Planen Sie für Ihren Termin einen Vormittag ein.

Routinediagnostik

Zur Routinediagnostik gehören Blutuntersuchungen, Abstriche, Untersuchungen des Auswurfes (Sputum), evtl. Urin- und Stuhldiagnostik. Knochenmarkpunktionen werden außerhalb von Studien nur im Rahmen erweiterter Diagnostik, also zur Abklärung von Blutbildveränderungen, z. B. zum Ausschluss eines Krankheitsrückfalls durchgeführt.

Zusätzliche medizinische Untersuchungen

Vorstellungen in anderen fachärztlichen Abteilungen sowie Röntgenuntersuchungen, EKG, Lungenfunktionstestungen, Knochendichtemessungen etc. werden in Absprache mit Ihrem behandelnden Arzt geplant, ebenso die Transfusion von Blutprodukten.

Telefonkontakte

Telefonkontakte mit der KMT-Poliklinik sind in dringlichen Situationen jederzeit von 8:00 bis 16:00 Uhr möglich. Versuchen Sie, andere Anliegen möglichst bei der nächsten persönlichen Vorstellung oder telefonisch sonst nach 13:00 Uhr zu klären.

Verordnung und Einnahme von Medikamenten

Sie erhalten von Ihrem behandelnden Arzt bei jeder Konsultation einen aktuellen Medikamentenplan. Neue zusätzliche Arzneimittelverordnungen müssen Sie sich vor Verlassen der Ambulanz am Empfang rezeptieren lassen.

Maske, Hygiene, Empfang von Besuchern zu Hause etc.

Es geht um die Vermeidung infektiöser Erkrankungen und von Lebensmittelvergiftungen. Achten Sie auf häusliche Hygiene, Besucher sollten gesund sein. Die Atemmaske tragen Sie solange Ihr Arzt dies für nötig hält in den Räumen der Poliklinik, im Wartebereich anderer Arztpraxen oder in Kliniken. Im Behandlungsraum, zu Hause oder im Freien brauchen Sie, sofern keine Risiken (Schimmel- und Staubbelastung) vorliegen, keine Maske zu tragen.

Physiotherapie

Gerade bei gesteigertem Muskelabbau durch Kortisoneinnahme oder eingeschränkter Beweglichkeit sind professionell begleitete, regelmäßige Übungen zur Verbesserung der Mobilität und der Muskelkraft unverzichtbar. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Möglichkeit der Verordnung von Krankengymnastik, Krankengymnastik am Gerät oder Rehasport.

Ernährung

Einzelheiten zu Fragen aus der Ernährungsbrochure klären Sie mit dem behandelnden Arzt. Blattsalate und ungeschälte Früchte/ Obst dürfen Sie essen, sobald es die Wiederherstellung des Immunsystems erlaubt.

Impfungen

Den Beginn der Grundimmunisierungen teilt Ihnen Ihr behandelnder Arzt mit und wird Ihnen hierfür einen Impfplan aushändigen, aus dem Art der Impfungen und Zeitabstände zwischen den Impfungen hervorgehen. Die Impfungen sollten durch den Hausarzt erfolgen. Bei einer Verletzung benötigen Sie eine passive Tetanusschutzimpfung! Nach ca. zwei Jahren und nur bei Patienten ohne chronische GvHD und ohne Immunsuppression kann eine Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln mittels abgeschwächter Lebendimpfstoffe durchgeführt werden. Andere Lebendimpfstoffe (Polio nach Sabin, Typhus, Gelbfieber etc.) sollten nicht verabreicht werden. Die saisonale Gripeschutzimpfung sollte unabhängig vom Impfplan immer zum Winter hin durchgeführt werden, dies empfiehlt sich auch für die in Ihrem Haushalt lebenden Personen.

Reisen/Urlaub

Auf längere Flugreisen zum Zwecke eines ausgedehnten Urlaubs sollte angesichts der labilen Gesamtsituation im ersten Jahr nach allogener BSZT verzichtet werden. Gegen Kurzurlaube innerhalb Deutschlands oder der Nachbarländer ist bei stabiler gesundheitlicher Verfassung und Einhaltung der Hygienemaßnahmen nichts einzuwenden.

Kino/Theater/Konzerte/Weihnachtsmarkt/selber Einkaufen/Feierlichkeiten

Lassen Sie sich von Ihrem behandelnden Arzt über das bestehende Risiko beraten. Innerhalb der ersten 6 Monate nach allogener BSZT empfehlen wir, Zurückhaltung zu üben.

Haushaltshilfe

Ist die Führung des eigenen Haushalt einschließlich der selbstversorgenden Maßnahmen nur eingeschränkt oder erschwert möglich, kann der behandelnde Arzt die Notwendigkeit für eine Haushaltshilfe attestieren. Die Haushaltshilfe muss ggf. unter Zuhilfenahme des Sozialdienstes des WTZ bei der Krankenkasse beantragt werden.

Grad der Behinderung

Nach allogener BSZT wird auf Antrag der Grad der Behinderung vom Versorgungsamt für 3 Jahre auf 100% festgesetzt. Bei Verlängerung der Schwerbehinderung ist danach bei ansonsten guter gesundheitlicher Verfassung mit einer Herabstufung auf 40-60% zu rechnen.

Berufliche Wiedereingliederung/ Rentenangelegenheiten/ Rehabilitationsmaßnahmen

In diesen Fragen bitten wir darum, die Beratung des Sozialdienstes des WTZ in der 1. Etage des WTZ-Ambulanzgebäudes in Anspruch zu nehmen. Von seltenen Ausnahmen abgesehen, raten wir generell von Rehabilitationsmaßnahmen und Kuren innerhalb der ersten 12-18 Monate nach allogener BSZT ab. Die Indikation zu diesen Maßnahmen stellt der Arzt, nicht der Kostenträger oder Versicherer. Sollten Sie einen „Rehaantrag“ stellen müssen, wird Ihnen ein ärztliches Attest über die „Nichtrehabilitationsfähigkeit“ ausgehändigt. Dies ist geboten, da Rehammaßnahmen von den Kostenträgern gerne auch dazu genutzt werden, Patienten „in die Rente zu drängen“. Die berufliche Wiedereingliederung ist ein erwünschtes und unterstütztes Ziel. Bei guter körperlicher Regeneration empfehlen wir, die Arbeit frühestens nach neun Monaten aufzunehmen, dann ist in der Regel eine ausreichende Stabilisierung und körperliche Erholung eingetreten, um den Belastungen der Arbeitswelt wieder gewachsen zu sein. Bei einigen von Ihnen wird auch dieser Zeitpunkt aufgrund von weiterbestehenden gesundheitlichen Beschwerden zu früh sein. Wir werden mit Ihnen zusammen den individuell richtigen Zeitpunkt festlegen. In manchen Fällen ist die körperliche oder psychische Belastung am Arbeitsplatz zu hoch (Chemikalien, Staubbelastungen, Schicht- oder Akkordarbeit), so dass über einen Arbeitsplatzwechsel innerhalb der Firma oder Umschulungsmaßnahmen nachgedacht werden muss. Auch hier werden wir versuchen, mit Ihnen zusammen geeignete Modelle auszuarbeiten.

Sonstiges

Patienten mit bösartigen Erkrankungen berichten nicht selten über positive Wirkungen von immunstimulierenden Medikamenten aus homöopathischen oder naturkundlichen Substanzen. Wir möchten Sie ausdrücklich davor warnen! Durch derartige Substanzen kann eventuell das Spenderimmunsystem auf gefährliche Weise angeregt werden. Falls Sie genauer darüber Bescheid wissen möchten, sprechen wir gerne mit Ihnen.

Denken Sie in Ihrem eigenen Interesse daran:

- Sorgfältige Einnahme der verordneten Medikamente.
- Kein eigenständiges Absetzen von Medikamenten (außer in Rücksprache mit uns).

Neu aufgetretene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen können Frühzeichen einer GvHD des Darmes sein.

Ist es Ihnen wegen des Brechreizes unmöglich, die verordneten Immunsuppressiva oder Antibiotika einzunehmen oder erbrechen Sie diese bald nach der Einnahme, besteht große Gefahr, dass

- eine schwere GvHD des Darmes auftritt, die unter Umständen sogar monatelang stationär behandelt werden muss
- oder eine bedrohliche Infektionskrankheit entsteht.

Nehmen Sie in solchen Fällen unmittelbar Kontakt mit einem Arzt der KMT-Klinik auf mit dem Ziel, dass die wichtigsten Medikamente sobald als möglich als venöse Infusionen verabreicht werden.

- Keine zusätzliche Medikamenteneinnahme (außer in Rücksprache mit uns).
- Sofortiger telefonischer Kontakt mit uns, auch nachts, falls Sie Luftnot, Fieber, Husten, Schnupfen, Hautausschlag oder Durchfall bekommen.

Solange das neue Immunsystem noch im Aufbau begriffen ist und Sie Medikamente einnehmen, die der Vorbeugung einer GvHD dienen, sollten Sie das Neuauftreten der oben genannten Krankheitszeichen sehr ernst nehmen und umgehend in der KMT-Klinik anrufen. Während der Regelarbeitszeiten (8:00 – 15:45 Uhr) ist stets ein Arzt der KMT-Poliklinik für Sie zu sprechen (Tel: 0201-723-2871). Außerhalb der Regelarbeitszeit erreichen Sie den diensthabenden Arzt der KMT-Klinik über die Station KMT I oder KMT II (Tel: 0201-723-3710 oder 0201-723-3720).

- Verwenden Sie Ölbäder. Pflegen Sie Ihre Haut mit fetthaltigen Cremes.
- Verwenden Sie Sonnencremes mit hohem Lichtschutzfaktor.
- Halten Sie sich überwiegend im Schatten auf.
- Waschen Sie häufig Ihre Hände, eine Desinfektion ist normalerweise nicht notwendig, kann aber für unterwegs sinnvoll sein. Verzichten Sie vollständig auf das Händeschütteln. Tragen Sie nicht dauerhaft Gummihandschuhe zu Ihrem Schutz.

- Sportliche Betätigung, insbesondere Aktivitäten an der frischen Luft, können Ihnen helfen. Überfordern Sie sich jedoch nicht, sondern passen Sie die Belastung Ihrer aktuellen Leistungsfähigkeit an. Ihr Körper braucht Zeit, um sich von den Belastungen der Transplantation zu erholen.
- Vermeiden Sie Menschenansammlungen, z. B. in öffentlichen Verkehrsmitteln, Restaurants etc. Falls dies nicht möglich ist (z. B. KMT-Ambulanz), tragen Sie einen Mundschutz! Fragen Sie Ihre Ambulanzärzte, welche Art von Mundschutz Sie wann tragen sollen.
- Vermeiden Sie den Umgang mit erkälteten oder kranken Personen. Ist dies in der Familie nicht möglich, legen Sie bitte unter allen Umständen einen Mundschutz an und bitten Sie die erkrankte Person auch einen Mundschutz zu tragen. Vermeiden Sie enge Körperkontakte.
- Fahren Sie nicht Auto. Durch die vielen Medikamente können wir eine Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit nicht ausschließen.
- Gehen Sie nicht in öffentliche Schwimmbäder oder gemeinschaftlich genutzte Feuchträume.
- Vermeiden Sie eine direkte Sonnenbestrahlung der Haut, da die UV-Strahlung zu einer Aktivierung der GvHD an der Haut führen kann.
- Bedecken Sie Ihre Haut durch Kleidung. Tragen Sie einen Sonnenhut. Vermeiden Sie Blendung der Augen und setzen Sie sie keinem Luftzug aus. Dies kann zu verstärktem Austrocknen und Entzündung der Bindehäute führen.
- Meiden Sie strikt den Kontakt mit kleinen Kindern, bei denen eine Impfung mit Lebendimpfstoffen durchgeführt wurde (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Polioschluckimpfung). Es besteht sonst die Gefahr einer Impfinfektion.
- Sollte eine Zahnbehandlung notwendig sein, halten Sie bitte vor Beginn der Behandlung nicht nur mit Ihrem Zahnarzt, sondern auch mit den KMT-Ambulanzärzten Rücksprache. Bei größeren Eingriffen ist eine Antibiotikumprophylaxe notwendig.

5. *Wie sollten sich Patienten auf die Transplantation vorbereiten?*

Vor Beginn des stationären Aufenthaltes müssen zahlreiche Dinge organisiert werden. Stellen Sie sich eine Liste zusammen, welche Vorbereitungen Ihnen persönlich wichtig erscheinen. Denken Sie auch darüber nach, welche Aufgaben Ihnen Angehörige, Freunde und Bekannte abnehmen könnten.

Um Stress zu vermeiden, sollten Sie mit den Vorbereitungen beginnen, sobald die Entscheidung zur Durchführung der Transplantation gefallen ist (vgl. Kapitel 3.1.). Auch nach dem ambulanten Vorlauf (vgl. Kapitel 3.2) verbringen Sie vor der stationären Aufnahme im Regelfall noch einige Tage zu Hause, die Sie für die letzten Vorbereitungen nutzen können.

Kontaktieren Sie bitte die KMT-Koordination, sobald Sie bei den Vorbereitungen auf ernstere Probleme stoßen sollten.

5.1. *Bewältigung des Alltags trotz Ihrer Abwesenheit von zu Hause*

Nachfolgend finden Sie einige Vorschläge. Manche Punkte könnten für Sie wichtig sein, aber die Liste ist sicher nicht komplett.

- Denken Sie darüber nach, welche Dinge, die Sie bisher persönlich von zu Hause aus geregelt haben, auch in Ihrer Abwesenheit reibungslos weiterlaufen müssen. Je nach Person reicht hier die Palette von der Leerung des Briefkastens, der Ab- oder Umbestellung der Tageszeitung, dem Herausstellen der gelben Mülltonne, der Gartenpflege oder der Teilnahme an der Schneeräumung im Winter über die Erledigung von Bankgeschäften bis hin zur Beantragung einer Kinderbetreuung oder einer Haushaltshilfe bei der Krankenkasse.
- Es kann sinnvoll sein, einer Vertrauensperson eine Bankvollmacht für die Zeit Ihrer Abwesenheit von zu Hause zu erteilen, aber man kann gelegentlich auch von Personen, denen man vertraut, enttäuscht werden. Eine Alternative stellt das Telefonbanking oder das Onlinebanking dar.

- Überlegen Sie sich, welche persönlichen Gegenstände Sie mit auf die Station nehmen wollen. Die Liste kann hier von einer Ersatzbrille, einem Adressbuch und Fotos von Familienangehörigen oder Freunden bis hin zu einem persönlichen Glücksbringer reichen.
- Zahlreiche technische Geräte können in der Sterileinheit genutzt werden, müssen aber von zu Hause mitgebracht werden (Laptops, Tablets, Mobiltelefone, Spielkonsolen, MP3 Player, Walk- und Discman etc.). Die Internetanbindung in den Sterileinheiten ist auf dem Stand der Technik und kostenfrei nutzbar. Die Nutzung von Skype oder vergleichbaren Computerprogrammen kann sinnvoll sein, um mit Personen Kontakt zu halten, die Sie nicht ständig besuchen können (kostenloses Telefonieren + Videobild des Gesprächspartners, egal, wo sich dieser auf der Welt gerade befindet).
- Sofern Sie kein Freund von technischen Geräten sind, können Sie natürlich auch die Klassiker zu Ihrer Unterhaltung mitbringen, wie z. B. Bücher, Zeitschriften, Puzzles, Karten- und Gesellschaftsspiele, Handarbeiten etc.
- Sie können selbst bestimmen, wer Sie auf Station besuchen darf und wer nicht und wem telefonisch Auskunft über Ihr gesundheitliches Befinden gegeben werden darf. Das Pflegepersonal trägt Ihre Wünsche in Ihre Patientenakte ein. Informieren Sie Personen, von denen Sie gerne besucht werden möchten, über Ihren Wunsch. (Oft trauen sich Freunde oder Bekannte nicht danach zu fragen.)
- Kündigen Sie die Mitgliedschaft in teuren Vereinen, von deren Leistungen Sie in den nächsten Monaten nicht profitieren können oder lassen Sie sich beitragsfrei setzen.
- Überlegen Sie sich, ob Sie eine Patientenverfügung ausfüllen möchten. Bitte sprechen Sie dies auch immer mit einer Person Ihres Vertrauens ab.
- Versuchen Sie, sich das Rauchen oder den regelmäßigen Genuss von alkoholischen Getränken abzugewöhnen. In der Isoliereinheit sind Rauchen und Alkohol nicht erlaubt.
- Überlegen Sie sich bereits vor der stationären Aufnahme, wer Ihnen nach der Transplantation in der ersten Zeit zu Hause zur Hand gehen kann. Bitte besprechen Sie das auch mit unserem Team.
- Organisieren Sie bitte bereits vor der stationären Aufnahme, dass Ihre Wohnung so vorbereitet ist, dass Sie nach der Entlassung ohne Gefahr nach Hause zurückkehren können: Die Wohnung sollte gründlich geputzt sein. Topfpflanzen sollten aus den Wohn- und Schlafräumen entfernt werden. Haustiere sollten aus Ihren Wohn- und Schlafräumen ferngehalten werden. Wenn dies nicht organisierbar ist, geben Sie Ihr Tier besser für die ersten 6 Monate nach der Transplantation in Pflege. Besonders wichtig ist die Einhaltung von Hygieneregeln, über die Sie vor Entlassung ausführlich informiert werden.

- Hier einige Ratschläge vorab: Sie sollten ältere Teppichböden reinigen lassen. Sehr alte Matratzen sollten gegen neue ausgetauscht werden. Ansonsten ist es ausreichend, die Matratzen reinigen zu lassen und einen Schonbezug zu verwenden. Erfahrene Pflegekräfte unserer Klinik bieten regelmäßige Sprechstunden für Angehörige zu den Bereichen Hygiene, Ernährung und soziale Kontakte an. Bitte beachten Sie diesbezüglich die Aushänge auf den Stationen.
- Vermeiden Sie gegenüber Ihrem Arbeitgeber konkrete Äußerungen, ab wann und in welcher Form Sie nach der Entlassung wieder arbeitsfähig sein werden. Verweisen Sie ruhig darauf, dass dies erst die Ärzte der Poliklinik im Verlauf der weiteren ambulanten Behandlung nach Ihrer Entlassung entscheiden können.

5.2. Medizinische Vorbereitung für die stationäre Aufnahme

Die medizinische Vorbereitung erfolgt im Rahmen des ambulanten Patientenvorlaufes in der KMT-Koordination (vgl. Kap. 2.2). Wie bereits dargestellt, können Sie den Vorlauf in Essen erheblich abkürzen, wenn Sie im Vorfeld bereits einige Untersuchungen bei niedergelassenen Ärzten an ihrem Heimatort oder im Krankenhaus, in dem Sie zuvor betreut wurden, durchführen lassen und die Befunde nach Essen mitbringen oder uns per Fax zusenden lassen. Ihr zuweisender Arzt erhält eine Checkliste, welche Untersuchungen speziell bei Ihnen bereits vorab erledigt werden sollen. Allgemein gilt:

- Sie sollten einen Hals-Nasen-Ohrenarzt aufsuchen, um Infektherde (Entzündungen der Nasennebenhöhlen, Rachenmandeln etc.) auszuschließen.
- Alle Patientinnen sollten ihren Frauenarzt aufsuchen, um gynäkologische Risiken für die geplante Transplantation auszuschließen.
- Sie sollten Ihren Zahnarzt zum Ausschluss oder zur Behandlung potentieller Infektionsherde der Zähne aufsuchen. Eine Röntgen-Panoramaaufnahme ist hierfür meist notwendig.

Sofern Ihnen geraten wird, bestimmte Zähne ziehen zu lassen, bitten wir um Rücksprache mit der KMT-Koordination. In vielen Fällen ist das Ziehen von Zähnen in Vorbereitung auf die Transplantation nicht erforderlich. Das Versiegeln der Zähne wird von uns ebenfalls nicht verlangt.

- Eine Samen-/Eizellenspende könnte, falls bei Ihnen ein Kinderwunsch besteht und die Krankheitssituation es zulässt, ebenfalls in Betracht gezogen werden. Wichtig ist, dass diese Maßnahmen so frühzeitig ins Auge gefasst und umgesetzt werden, dass sie einen bereits geplanten Transplantationstermin nicht verzögern.

- Es kann sinnvoll sein, sich die Haare vor der stationären Aufnahme sehr kurz schneiden zu lassen. Beschaffen Sie sich eventuell eine Perücke. Die Kosten übernimmt auf ärztliches Rezept die Krankenkasse. Sie können auch eine Mütze oder eine andere Kopfbedeckung wie z. B. ein Kopftuch wählen.
- Kürzen Sie Ihre Fuß- und Fingernägel vor dem stationären Aufenthalt, da Sie dies in der Aplasiephase des stationären Aufenthaltes nicht mehr machen sollen.

5.3. Psychologische Aspekte

Nachfolgend finden Sie einige persönliche Gedanken von Patienten, die wir so wiedergeben, wie sie uns mitgeteilt wurden. Möglicherweise kann der eine oder andere Gedanke Ihnen weiterhelfen.

Glück im Unglück

Patient, 53 Jahre alt, AML, nach Rückfall der Erkrankung in zweiter kompletter Remission: Da habe ich ja eigentlich noch Glück im Unglück gehabt, dass ich nur „Blutkrebs“ bekommen habe. Ich habe noch eine reelle Chance nach der Transplantation wieder auf Dauer gesund zu werden. Kenne andere Patienten mit Lungenkrebs, Leberkrebs oder Bauchspeicheldrüsenkrebs im fortgeschrittenen Stadium. Die haben so eine Chance sicher nicht!

Die Entschärfung der Zeitbombe

Patientin, 43 Jahre, aggressives Lymphom, Rückfall nach autologer Transplantation: Seitdem die Krankheit wieder in Remission ist, geht es mir körperlich derzeit wieder richtig gut. Aber der Gedanke, dass die Krankheit sicher wieder ausbrechen wird und niemand mir genau sagen kann wann, das macht mich im Kopf weiterhin ganz krank. Nach der Transplantation werde ich, so Gott will, von dem Gefühl erlöst werden, auf einer Zeitbombe leben zu müssen.

Die Freude darauf, dass die Sorgen von gestern zurückkehren könnten

Patientin, 35 Jahre alt, Hochrisiko-ALL in Remission. Auch vor dem Ausbruch der Erkrankung war das Leben wirklich nicht sorgenfrei. Aber seit der Diagnosestellung stellen sich fast alle privaten und beruflichen Probleme, Sorgen und Zielsetzungen plötzlich ganz anders dar. Vieles, was vorgestern und gestern noch hohe Wichtigkeit hatte, ist mit einem Schlag belanglos oder zumindest nebensächlich geworden. An die Stelle der alten sind plötzlich ganz neue, viel tiefer gehende Sorgen getreten. Jetzt freue ich mich irgendwie darauf, wenn ich nach gelungener Transplantation wieder bei meinen alten Sorgen sein darf.



Angst kann man nicht zerreden. Die lässt einen erst los, wenn die aktuelle Lebenssituation sich nachhaltig zum Guten verändert!

Patient, 19 Jahre, schwere aplastische Anämie ohne Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Herr Doktor! Sie können mir im Moment erzählen, was sie wollen. Meine Ängste werden mich erst nach und nach verlassen, wenn ich feststelle, dass ihre Therapie tatsächlich Schritt um Schritt so läuft, wie wir uns beide das wünschen.

6. Schlusswort

Liebe Patientin, lieber Patient!

In dieser Broschüre haben wir dargelegt, was Ihnen der aktuelle Stand der Medizin bietet: Eine reelle Chance auf Heilung Ihrer Erkrankung!

Wir, die Ärzte, Krankenschwestern, Krankenpfleger und alle anderen Mitglieder des Teams, werden alles tun, was in unserer Macht steht, dass diese Chance genutzt wird.

Ohne Ihre Mithilfe kann dieses große Ziel aber nicht erreicht werden. Arbeiten Sie mit, es lohnt sich!

Ihr Behandlungsteam der KMT-Klinik Essen



Foto: Dr. Eva Maria Schöning

7. Anhang

7.1. Medizinische Detailinformationen

7.1.1. Die akute Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (akute GvHD)

Die akute GvHD befällt bezeichnenderweise die Organe, auf deren Zellen die HLA-Moleküle besonders zahlreich vorkommen, also Haut, Leber und Darm.

Die Krankheitszeichen der akuten Haut-, Darm- und Leber-GvHD wurden bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben.

Die milde Verlaufsform ähnelt einem leichten Sonnenbrand, der typischerweise meist an Händen, Füßen, an der Gesichtshaut, am Rücken sowie im Bereich des Halses und des Dekolletees auftritt. Bei schwerstem Verlauf, der glücklicherweise selten ist, treten Ablösungen der Oberhaut am ganzen Körper mit Blutungen und Blasenbildung ähnlich wie bei Opfern von Verbrennungen auf. Die Diagnose wird klinisch gestellt, Hautbiopsien sind nur in Sonderfällen erforderlich.

Fallbeispiel: Akute GvHD der Haut



Abb. 25 Fleckförmig bis knotiger juckender Hautausschlag (makulopapulöses Exanthem) als klinisches Fallbeispiel für die akute GvHD der Haut. Derart schwere Komplikationen begründen die Strategie unserer Klinik, alle verfügbaren Möglichkeiten zur Vorbeugung der akuten GvHD zu nutzen.

Am Darm äußert sich die GvHD mit zunehmenden, häufig wässrigen, gelegentlich aber auch blutigen Durchfällen, denen oft Darmkrämpfe vorausgehen. Manchmal sind Magenschmerzen und Übelkeit erste klinische Signale dafür, dass sich eine Darm-GvHD anbahnt. Zur Absicherung der Diagnose einer Darm-GvHD wird häufig eine Darmspiegelung durchgeführt, bei der Gewebeproben entnommen und untersucht werden.

An der Leber äußert sich die GvHD durch einen Anstieg der Leberwerte, den die Patienten meist nur bemerken, wenn der Gallenfarbstoff Bilirubin soweit ansteigt, dass eine sichtbare Gelbsucht (Ikterus) auftritt. Bei schwererem Verlauf kann es aber auch zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen, die z. B. zu einem Mangel an Gerinnungsfaktoren des Blutes führt. Ob zur Absicherung der Diagnose Leber-GvHD eine Leberbiopsie erforderlich ist, muss individuell entschieden werden.

Klinisch hat sich zur Beurteilung des **Schweregrads der akuten GvHD** folgendes Schema bewährt (Nach Glucksberg et al., Seattle, 1974):

Stadium	Haut	Leber	Darm
+	Makulopapulöses Exanthem < 25% der Hautoberfläche	Bilirubin 2 bis 3 mg/dl	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag oder 2-3 Stühle/Tag
++	Makulopapulöses Exanthem 25% bis 50% der Hautoberfläche	Bilirubin 3 bis 6 mg/dl	Diarrhoe 1000 ml bis 1500 ml/Tag oder 4-6 Stühle/Tag
+++	Generalisierte Erythrodermie 50% bis 75 % der Hautoberfläche	Bilirubin 6 bis 15 mg/dl	Diarrhoe > 1500 ml/Tag oder Krämpfe oder sichtbares Blut
++++	Blasen und Desquamation > 75 % der Hautoberfläche	Bilirubin > 15 mg/dl	Diarrhoe > 2000 ml/Tag und gleichzeitig Anwesenheit von 2 der +++ Kriterien

Tabelle 1 Stadieneinteilung der akuten GvHD für Haut, Leber und Darm Legende: Exanthem = Hautausschlag, makulopapulös = fleckig bis erhaben, Erythrodermie = Hautrötung, Desquamation = Ablösung der obersten Hautschichten, Bilirubin = Gallenfarbstoff, Diarrhoe = Durchfall.

Die Beurteilung erfolgt klinisch (Aussehen der Haut, Funktion des Darms) sowie anhand der Konzentration des gelben Gallenfarbstoffs Bilirubin nach einem Punktesystem (+), (++), etc.

Der Gesamtschweregrad (0 bis IV) ergibt sich aus der Zusammenschau der jeweiligen Stadien des Haut-, Leber- und/oder Darmbefalls. Klinisch bedeutsam ist die akute GvHD ab Stadium II. Von einer schweren akuten GvHD spricht man bei Vorliegen eines Gesamtschweregrads III oder IV.

Vorbeugung der akuten GvHD

Wie später noch besprochen, ist der Schutz vor Infektionen eine wichtige Maßnahme zur Vorbeugung (Prophylaxe) der akuten GvHD. Zusätzlich werden Medikamente verabreicht, die eine überschießende Aktivierung der transplantierten Immunzellen des Spenders verhindern (sogenannte Immunsuppressiva, vgl. Kapitel 1.10). Zu diesen Medikamenten gehören Ciclosporin (Sandimmun®) oder das sehr ähnlich wirkende Tacrolimus (Prograf®). Unterstützend wird häufig Methotrexat (MTX) kurz nach Transplantation an mehreren Tagen verabreicht. MTX ist eigentlich ein Medikament zur Behandlung bösartiger Erkrankungen. In der von uns eingesetzten Dosis dämpft es jedoch nur die Funktion der transplantierten Spenderlymphozyten, beeinträchtigt aber nicht den Neuaufbau der Blutbildung. Ferner wird in bestimmten klinischen Situationen (unverwandte Spendersituation, nur teilweise Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patient und Spender, bei schwerer aplastischer Anämie) Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) als Teil der Konditionierungstherapie eingesetzt. Dieser Antikörper tierischen Ursprungs wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar vor der Transplantation verabreicht. Hierdurch werden zunächst T-Lymphozyten des Patienten zerstört, die die Konditionierungstherapie überleben konnten (Abstoßungsprophylaxe). Da das verabreichte ATG aber 14 Tage und länger im Körper verbleibt, werden nach Transplantation auch die transplantierten Lymphozyten des Spenders ausgeschaltet (GvHD-Prophylaxe). Eine unerwünschte Nebenwirkung von ATG ist insbesondere bei der ersten Gabe die Freisetzung von Botenstoffen aus den zerstörten Lymphozyten, die akute Entzündungsreaktionen auslösen können (sogenannter Zytokinsturm). Dieser äußert sich in der Regel in Fieber, Schüttelfrost oder auch Kreislaufschwäche. Ferner kann ATG unter Umständen auch schwere allergische Reaktionen bei Patienten auslösen, die gegen Kaninchen- oder Pferdeeiweiß sensibilisiert sind.

Behandlung der akuten GvHD

Kommt es trotz aller vorbeugenden Maßnahmen zur Entwicklung einer klinisch bedeutsamen akuten GvHD (ab Grad II), ist eine Therapie erforderlich. Das wirksamste Medikament zur GvHD-Behandlung ist das Cortison. Cortison hat eine Reihe von akuten unerwünschten Wirkungen (z. B. Erhöhung des Blutdrucks und des Blutzuckers oder innere Unruhe). Mittel- und längerfristig kann es auch Flüssigkeits- und Fetteinlagerungen, Muskelschwäche und Knochenabbau hervorrufen. Dies muss leider in Kauf genommen werden, da eine ansonsten unkontrolliert verlaufende akute GvHD ein bedrohliches Krankheitsbild darstellt. Immerhin sprechen 60% bis 70% der Patienten anhaltend auf höhere Cortison Dosen an, so dass das Cortison anschließend ausschleichend abgesetzt werden kann. Wenn Cortison allein nicht den erwünschten Effekt hat, können eine Reihe weiterer Immunsuppressiva eingesetzt werden. Dazu gehören neben dem oben erwähnten ATG auch andere Antikörper gegen die Spenderlymphozyten, wie z. B. Basiliximab oder Infliximab. Das Problem der GvHD Behandlung liegt darin, dass die GvHD von sich aus bereits die Abwehrkraft des neuen Immunsystems gegen Krankheitserreger schwächt und dennoch mit Medikamenten behandelt werden muss, die diese Abwehrschwäche weiter verstärken.

7.1.2. Die chronische Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung (Chronische GvHD)

Die wichtigsten Fakten zur chronischen GvHD wurden bereits in Kapitel 4.1.4 genannt.

Die chronische GvHD kann zahlreiche Organe befallen:

Haut und Hautanhangsgebilde

Die Hautbeteiligung zeigt sich durch Veränderungen der Pigmentation, ekzemartige Hautveränderungen, Trockenheit der Haut, Verhärtung des Unterhautgewebes, Störungen des Wachstums oder Funktionsbeeinträchtigung der Hautanhangsgebilde (z. B. Finger- und Fußnägel, Haare), sowie u. U. in Form einer Vernarbung („Schrumpfung“) von Teilen oder der gesamten Hautoberfläche (vgl. Abb. 26, Seite 76)

Schleimhäute

Häufig sind die Schleimhäute von einer extremen Trockenheit (sogenanntes Sicca-Syndrom) befallen. Aufgrund nachlassender Sekretproduktion in den entzündlich veränderten Drüsen kann eine ausreichende Benetzung der Schleimhautoberflächen nicht mehr gewährleistet sein. Betroffen können Augen, Mund, Schlund/Speiseröhre und Genitaltrakt sein.

Verdauungstrakt

Eine Beteiligung des Verdauungstraktes kann zu Störungen des Schluckvorganges, Verdauungsstörungen, Gewichtsverlust, Inappetenz und zu chronischen Durchfällen führen.

Bewegungsapparat

Auch der Bewegungsapparat kann durch Sehnenverkürzungen und eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit beteiligt sein. Muskel- und Sehnenentzündungen, Gelenkentzündungen aber auch vorschneller Gelenkverschleiß können zu verminderter Beweglichkeit/ Belastbarkeit und muskulärer Verkrampfungsneigung beitragen.

Lunge

Die kleinen Bronchien und auch die Lunge können im Rahmen einer chronischen GvHD betroffen sein. Auch Spätfolgen infektiöser Lungenentzündungen oder der toxischen Vortherapien können sich nach einer Latenzphase von Monaten bis Jahren bemerkbar machen. Lungenveränderungen treten als Bronchiolitis obliterans (BO), Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) auf. Kennzeichen dieser Lungenerkrankungen sind trockener, gelegentlich auch zäh produktiver Husten, Luftnot bei Belastung oder schon in Ruhe, das Gefühl, nicht mehr tief durchatmen zu können oder auch erhöhte Körpertemperatur. Eine genaue Abklärung dieser Beschwerden mittels Röntgen- und CT-Untersuchungen, Lungenfunktionsprüfungen oder auch Bronchoskopie ist zur Diagnosestellung unerlässlich. Die Therapie erfolgt je nach zugrunde liegender Ursache mit einer antientzündlich wirkenden Medikation, bronchienerweiternden Inhalationssprays oder mit einer intensivierten immunsuppressiven Therapie.

Fallbeispiel: Chronische GvHD der Haut



Abb. 26 Extendierte chronische GvHD der Haut. Die gesamte Haut ist narbig verdickt und weist Pigmentierungsstörungen auf. Die Körperbehaarung fehlt nahezu vollständig. Die hochauflösende HLA-Testung und die Sterileinheit leisten einen wichtigen Beitrag, das Risiko einer solchen Komplikation zu verringern.

Fallbeispiele: Chronische GvHD der Lunge

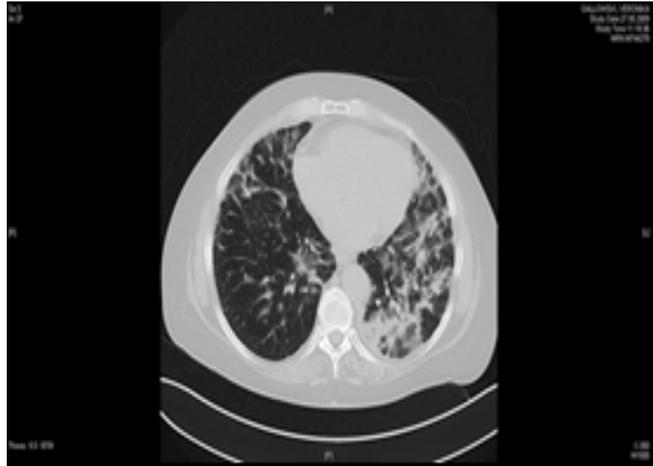
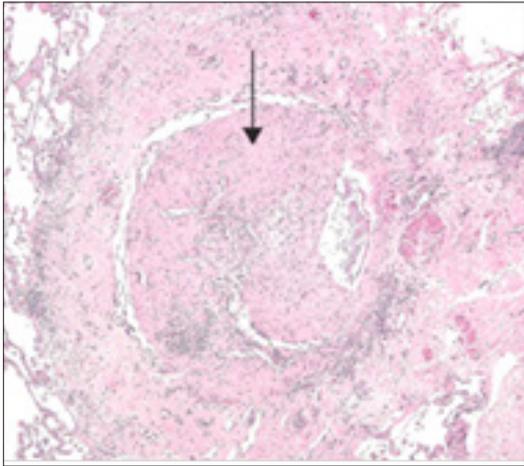


Abb. 27 Feingewebliches (histologisches) Bild einer Bronchiolitis obliterans (BO) mit Verlegung eines kleinen Bronchus (Bronchiolus) durch einen Faserpfropf (Pfeil im linken Bild) sowie typischer CT-Befund der Lungenveränderung bei der nicht infektiösen Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) in der rechten Abbildung.

Niere

Liegt eine Nierenbeteiligung vor, kommt es aufgrund entzündlicher Veränderungen zu einer vermehrten Eiweißdurchlässigkeit der Nierenkörperchen und -kanälchen. Neben stark schäumendem Urin können Gewebswassereinlagerungen in den Beinen und Bluthochdruck auftreten.

Leber

Eine Leberbeteiligung äußert sich unter anderem durch eine Ausscheidungsstörung des Gallesekretes, die bei starker Ausprägung zur klinisch erkennbaren „Gelbsucht“ führt. Daneben sind aber auch Veränderungen wie bei akuter oder chronischer Leberentzündung aus anderer Ursache (z. B. Virushepatitis) möglich, was häufig allein durch Laborwertabweichungen erkennbar ist.

Therapieprinzipien der chronischen GvHD

Neben der systemischen medikamentösen Behandlung kann eine lokale Lichttherapie, die von Hautärzten durchgeführt wird, hilfreich sein. Auch eine UV-Therapie mit der UV-sensibilisierenden Substanz „Psoralen“ kann als sogenannte Creme- oder Bade-PUVA-Behandlung sehr effektiv sein. Bei starker GvHD-Aktivität kann eine Antikörper- oder Interleukin-Therapie in Erwägung gezogen werden, ebenso wie die regelmäßige Durchführung einer extrakorporalen Photopherese (ECP), einer Art Blutwäsche, bei der Immunzellen des Blutes UV-A-Wellen ausgesetzt werden. Durch diese „Lichtaktivierung“ werden die Zellen in ihrer Aktivität verändert. Sie werden dem Patienten zurück transfundiert und beeinflussen im Körper das Stoffwechselverhalten weiterer Immunzellen. Das Verfahren dauert drei bis

vier Stunden und wird am Essener Uniklinikum in Zusammenarbeit mit der Klinik für Dermatologie durchgeführt. Ein kurzer stationärer Aufenthalt (eine Übernachtung) ist hierfür erforderlich. Selbst ein langer Verlauf der chronischen GvHD besagt nicht, dass eine Reaktion nicht mehr zum Stillstand kommt. Allerdings besteht bei einer chronischen GvHD zusätzlich eine erhöhte Infektanfälligkeit.

7.1.3. Andere mögliche Spätfolgen nach allogener BSZT

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden nachfolgend mögliche Spätfolgen dargestellt, die sich Monate bis Jahrzehnte nach allogener BSZT entwickeln können.

Diabetische Stoffwechsellage, Blutdruckschwankungen, Flüssigkeitseinlagerungen (Ödeme)

In der Phase nach der Entlassung aus der stationären Behandlung kommt es häufig zu vermehrten Flüssigkeitseinlagerungen im Fuß- und Unterschenkelbereich. Dies ist, soweit es beide Beine betrifft ein häufiges Phänomen, das auf Flüssigkeitsumverteilung im Körper, veränderte Druckverhältnisse und Stoffwechselreaktionen zurückzuführen ist. Bestimmte Medikamente wie Ciclosporin oder Prednison können zu Blutdruckerhöhung führen. Die Veränderung des Blutdrucks ist meist abhängig von der eingesetzten Medikamentendosis. Normalisiert sich der Blutdruck nach Dosisanpassung der Medikation nicht, sollte vorübergehend eine blutdrucksenkende Behandlung eingeleitet werden. Vor allem eine längerfristige Prednisontherapie kann Einfluss auf den Blutzuckerspiegel im Sinne einer Erhöhung haben. Neben diätetischen Maßnahmen kann eine passagere antidiabetische Therapie notwendig sein. Häufig normalisiert sich die Stoffwechsellage nach Reduktion oder Beendigung der Prednisonbehandlung, ohne dass eine weitere Diabetestherapie erforderlich ist.

Fettstoffwechselstörungen

Vor allem auf die langfristige Behandlung mit Ciclosporin ist es zurückzuführen, dass von Fall zu Fall erhöhte Cholesterin- und Triglyceridspiegel auftreten. Neben einer Behandlung mit fettsenkenden Medikamenten wird dann auch empfohlen, auf fettige Lebensmittel (z. B. Wurst) und sehr süße oder gesüßte Lebensmittel (Obstsäfte, Gebäck) zu verzichten.

Linsentrübung (Katarakt, grauer Star)

Linsentrübungen können insbesondere als Folge der Ganzkörperbestrahlung auftreten. Auch eine hochdosierte Cortisontherapie begünstigt die Kataraktentwicklung. Sie sollten Ihre Augen regelmäßig untersuchen lassen, damit man Sie rechtzeitig über Behandlungsmöglichkeiten beraten kann.

Störungen der Schilddrüsenfunktion

Ebenso kann sich aufgrund der intensiven Behandlungsmaßnahmen, aber auch im Rahmen von Immunreaktionen die Funktionslage der Schilddrüse ändern. Relativ häufig entwickelt sich eine latente Schilddrüsenunterfunktion, die durch Gabe von Schilddrüsenhormonen (z. B. L-Thyrox) leicht korrigierbar ist. Gelegent-

lich treten aber auch Schilddrüsenüberfunktionen mit Unruhezuständen, Schlaflosigkeit und Stoffwechselstörungen auf. Im Einzelfall muss die Schilddrüsenauffälligkeit unter Hinzuziehung eines Facharztes für Endokrinologie (Drüsen- und Hormonspezialist) abgeklärt werden.

Störungen im Geschmackempfinden

Störungen des Geschmackempfindens können sich schon sehr früh einstellen, bedingt durch Bestrahlung und Chemotherapie, aber auch durch andere Medikamente. Eine Normalisierung des Geschmackempfindens kann mehrere Monate nach der Transplantation benötigen.

Depressive Störungen, Melancholie

Die psychische Verarbeitung des Erlebten findet häufig nur passiv oder unterbewusst statt. Bei emotionaler Labilität der eigenen Psyche kann sich längerfristig eine reaktive depressive Störung einschleichen, die häufig zur Unzufriedenheit mit sich selbst führt, aber auch das Zusammenleben mit vertrauten Personen erschwert und belastet. Hier sollten frühzeitig professionelle Hilfsangebote genutzt werden, mit psychiatrischen Therapieangeboten sollte offensiv umgegangen werden.

Störungen der Merk- und Erinnerungsfähigkeit

Nach allogener SZT klagen Patienten gelegentlich über Erinnerungs-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Durch Stressvermeidung und regelmäßige sportliche Aktivitäten kann eine deutliche Verbesserung erzielt werden.

Erschöpfung, Antriebslosigkeit (Fatigue)

Fatigue kann sich als Schwäche, Schläppheit, Schläfrigkeit oder Lustlosigkeit bemerkbar machen. Der Unterschied zur Müdigkeit gesunder Menschen besteht darin, dass auch ein ausreichender Schlaf die Mattigkeit nicht verschwinden lässt und dass die Erschöpfung nicht von vorausgegangenen Anstrengungen abhängig ist. Diese Beeinträchtigung kann als Folge verschiedener Behandlungsmaßnahmen oder aufgrund von Erkrankungen wie Infektionen, Leberschaden, Anämie etc. entstehen. Sicher tragen auch psychische Aspekte ihren Teil dazu bei. Fatigue kann den ganzen Tag über anhalten und nimmt trotz ausreichender Schlaf- und Ruhepausen nicht ab. Die Erschöpfung ist für den Betroffenen deutlich spürbar, von außen aber, genau wie Schmerzen, nicht zu sehen und deswegen oft für das soziale Umfeld schwer zu verstehen.

Osteoporose und nichtentzündliche Knochennekrose

Eine weitere typische Spätfolge ist die Osteoporose. Bei weiblichen Patienten kann mittels einer Hormonbehandlung in Kombination mit Vitamin D und Calciumgabe der Osteoporose effektiv entgegengewirkt werden. Die Hormonbehandlung muss in der Regel dauerhaft erfolgen. Allerdings sind Unterbrechungen sinnvoll, um zu überprüfen, inwieweit die eigene Hormonproduktion wieder in Gang gekommen ist. Zusätzlich erhalten Sie bei deutlich erhöhtem Osteoporoserisiko eine regelmäßige Tablettentherapie mit knochenstabilisierenden Bisphosphonaten (z. B. Alendronsäure). Wichtigste vorbeugende Maßnahme ist ausreichende

Bewegung! Bei den selten auftretenden Knochennekrosen im Bereich der Hüft- oder Oberarmknochen kann in Einzelfällen auch die Versorgung mit einem künstlichen Gelenkersatz notwendig werden.

Sexuelle Störungen

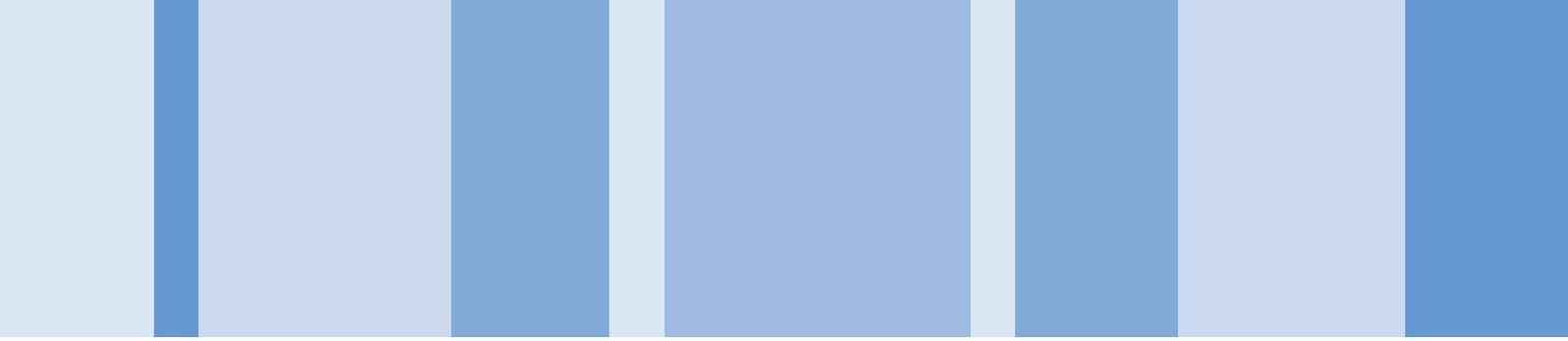
Frauen können Beschwerden beim Geschlechtsverkehr entwickeln. Der Grund hierfür ist meist Trockenheit oder entzündliche Veränderungen der Scheidenschleimhaut. Die Beschwerden bilden sich üblicherweise von selbst oder nach einer Hormonunterstützung bzw. antiinfektiösen Therapie wieder zurück. Bei Männern können verstärkt Erektions-, Ejakulationsstörungen oder Libidoverlust auftreten. Die Produktion männlicher Geschlechtshormone (Testosteron) kann vermindert sein. Ihre hormonelle Situation wird auf jeden Fall untersucht und bei nachgewiesenem Mangel können Geschlechtshormone unterstützend eingesetzt werden.

Zweitmalignome

Nach allogener BSZT ist das statistische Risiko gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, an einem zweiten bösartigen Tumorleiden zu erkranken. Dies bedeutet aber keinesfalls, dass es zwangsläufig zu einer solchen Erkrankung kommt. Vielmehr ist das persönliche Risiko nach wie vor sehr gering. In einer großen Serie von Transplantationspatienten, die in den USA seit 1970 nachbeobachtet wurden, konnte lediglich bei ungefähr 1% der Patienten das Auftreten eines Zweitmalignoms festgestellt werden. Eine besondere Häufung besteht bei Hauttumoren. Daher wird allen Patienten nach allogener BSZT empfohlen, sich 1x pro Jahr bei einem Hautarzt vorzustellen. Zu erwähnen ist auch eine bösartige Folgeerkrankung, die „EBV-assoziierte LPD“ genannt wird. Hierbei handelt es sich um eine bösartige Entartung von B-Zellen des Spenders, die durch eine Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV) ausgelöst wird und mit Schwellungen der Lymphknoten einhergeht. Diese Erkrankung kann durch die Gabe von Antikörpern mit Spezifität gegen B-Zellen wirksam behandelt werden.

7.1.4. Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten

Fertigarzneimittel benötigen in Deutschland wie in anderen Ländern auch eine offizielle Zulassung durch Behörden, bevor sie therapeutisch eingesetzt werden können. Fakt ist, dass pharmazeutische Unternehmen ihre Zulassungsanträge bei den Arzneimittelbehörden für neue Arzneimittel meist sehr eng fassen, um Kosten zu sparen und das Verfahren zu beschleunigen. Sobald das Medikament auf dem Markt ist, werden von den Firmen dann meist keine Anstrengungen mehr unternommen, die bestehende Zulassung auf andere Anwendungsbereiche auszuweiten. Ein wichtiger Grund hierfür liegt in den extrem hohen Kosten, die bei den geforderten klinischen Prüfungen anfallen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass für die Behandlung seltener Erkrankungen und für Bereiche der Medizin, in denen sich die Einsatzmöglichkeiten dank intensiver Forschungstätigkeit schnell weiterentwickeln, wie z. B. in der Hämatologie und Onkologie, zugelassene Medikamente nur in Ausnahmefällen verfügbar sind.



Unter Off-Label Use versteht man den Einsatz eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des im Rahmen des Zulassungsverfahrens beantragten und damit offiziell genehmigten Gebrauchs, beispielsweise hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Behandlungsdauer oder der Medikamentendosis. Man spricht daher auch von einem zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln.

Dies bedeutet, dass die meisten der weltweit im Rahmen der Konditionierung verabreichten Substanzen „off-label“ erfolgen. Die „off-label“ Anwendung betrifft jedoch keinesfalls nur die Konditionierungstherapie, sondern auch zahlreiche andere Medikamente. Acetylsalicylsäure (Aspirin®) hat z. B. keine offizielle Zulassung für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen.

Der „off-label“ Einsatz von Medikamenten hat für Sie aber keinen Nachteil! Für alle von uns zulassungsüberschreitend eingesetzten Medikamente liegen Jahre oder Jahrzehnte lange weltweit gesammelte und wissenschaftlich abgesicherte klinische Erfahrungen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Es besteht kein Zweifel, dass in den allermeisten Fällen eine erfolgreiche Transplantation ohne den Einsatz dieser Medikamente unmöglich wäre.

7.2. Statistische Daten für Deutschland als Standort für die allogene BSZT

Die in dieser Broschüre vorgestellten Daten wurden Mitte 2015 veröffentlicht und werden einmal jährlich aktualisiert. Sobald verfügbar, finden Sie aktualisierte Daten unter: "www.drst.de, Menüpunkt: Download > Jahresberichte".

7.2.1. Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen ist ein gemeinnütziger Verein, der 1998 von Hämatologen mit dem Schwerpunkt Transplantation, Wirtschaftswissenschaftlern und EDV Fachleuten gegründet wurde. Der Verein unterhält eine Geschäftsstelle in Essen und eine Datenzentrale in Ulm. Satzungsgemäße Aufgabe des Vereins ist es, die wichtigsten klinischen Daten von allen in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten BSZT unter strenger Beachtung des Datenschutzrechtes elektronisch zu erfassen, auszuwerten und an autorisierte Nutzer weiterzuleiten. Das DRST ist in erster Linie ein Instrument zur Qualitätssicherung und zur Förderung der klinischen Forschung im Bereich der BSZT. Jedes deutsche Transplantationszentrum, das Fördermitglied des DRST ist, erhält z. B. ein „Jahreszeugnis“, in dem die Transplantationserfolge des bewerteten Zentrums mit dem Bundesdurchschnitt verglichen werden. Ferner konnten zahlreiche klinisch offene Fragestellungen unter Nutzung der Daten des DRST beantwortet und in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Auch die in diesem Kapitel gezeigten Statistiken stammen ganz überwiegend vom DRST. Weitere Informationen zum DRST finden Sie auf der DRST Homepage (www.drst.de).

7.2.2. Entwicklung der Fallzahlen

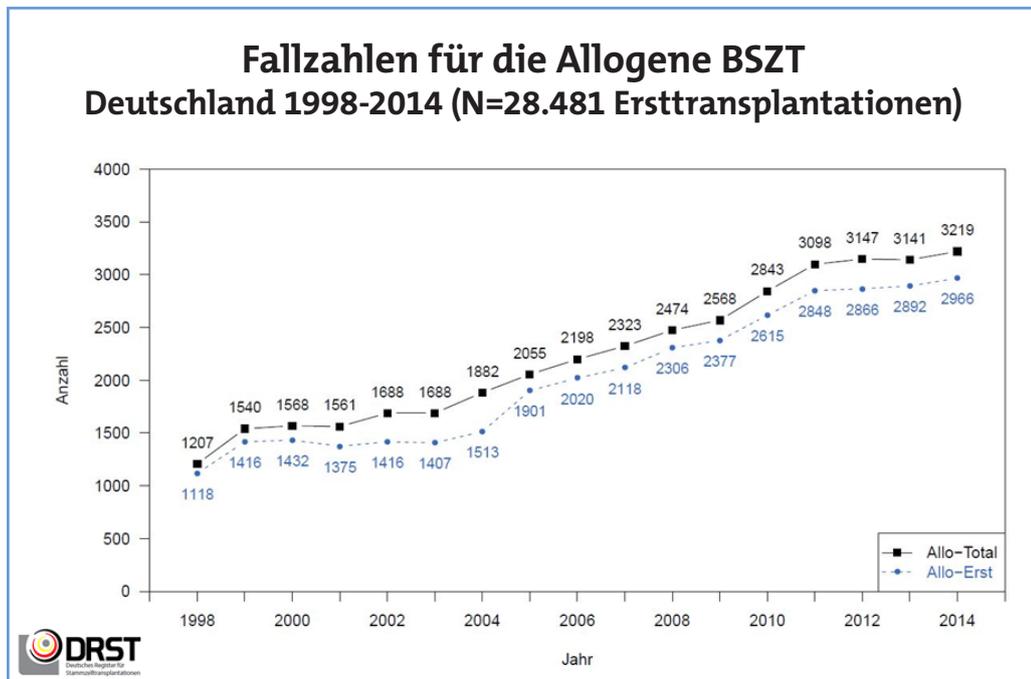


Abb. 28 Fallzahlen für allogene BSZT in Deutschland. Allo-Total beinhaltet die Summe der allogenen Ersttransplantationen (Allo-Erst) und der allogenen Retransplantationen (erneute allogene BSZT wg. Krankheitsrückfall oder Transplantatversagen).

Die oben abgebildete Statistik zeigt, dass die Fallzahlen der in Deutschland durchgeführten allogenen BSZT im Beobachtungszeitraum von 1998 bis 2014 kontinuierlich angestiegen sind. Ursache hierfür ist nicht, dass in Deutschland die Zahl der Patienten mit schweren Erkrankungen des blutbildenden Systems zugenommen hat. Die Statistik spiegelt vielmehr, dass die Fachärzte, die bei hämatologisch-onkologischen Patienten die Erstversorgung durchführen, „ihre“ Patienten zunehmend den Transplantationskliniken zuweisen, weil sie mit den dort erzielten Therapieergebnissen insgesamt zufrieden sind. Dieser Zuwachs wird in erster Linie von Patienten getragen, bei denen früher die BSZT aufgrund eines fortgeschrittenen Lebensalters und/oder internistischer Begleiterkrankungen als zu risikoreich galt.

Die in Abb. 28 ausgewiesenen Fallzahlen zeigen auch, dass die allogene BSZT keine experimentelle Therapieform ist, sondern eine bewährte Routinebehandlung für zahlreiche ernste Erkrankungen des blutbildenden Systems (vgl. Kapitel 7.2.3).

7.2.3. Indikationen

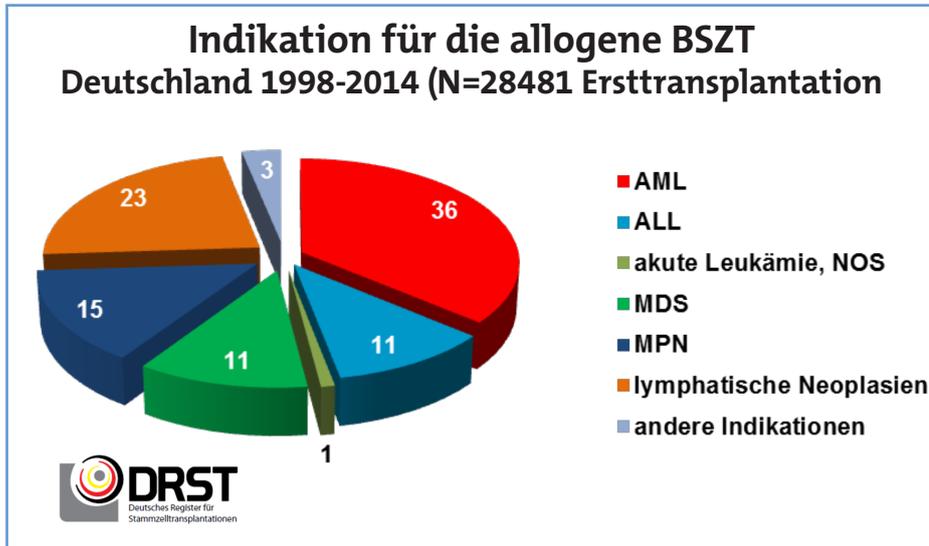


Abb. 29 Grundkrankheiten, die Anlass zur Durchführung einer allogenen BSZT gaben. Legende siehe Text.

Die Grafik zeigt, dass die allogene BSZT ganz überwiegend zur Behandlung von bösartigen Neubildungen des blutbildenden Systems eingesetzt wird. Hierunter fallen insbesondere die akute myeloische Leukämie (AML), die akute lymphatische Leukämie (ALL), die myelodysplastischen Syndrome (MDS), die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und die lymphatischen Neoplasien. Zu den letzteren gehören z.B. die folliculären Lymphome, das multiple Myelom (Plasmocytom) oder die diffus großzelligen Lymphome. Akute Leukämien, die nicht näher spezifiziert sind, werden in der Abbildung unter NOS (not otherwise specified) ausgewiesen.

Aber auch nicht-bösartige, selten vorkommende Erkrankungen der Blutbildung können erfolgreich transplantiert werden, z. B. die schwere aplastische Anämie (SAA, subsummiert unter andere Indikationen).

7.2.4. Patientenalter

Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der allogenen BSZT: Deutschland 1998-2010, Patienten mit AML und MDS

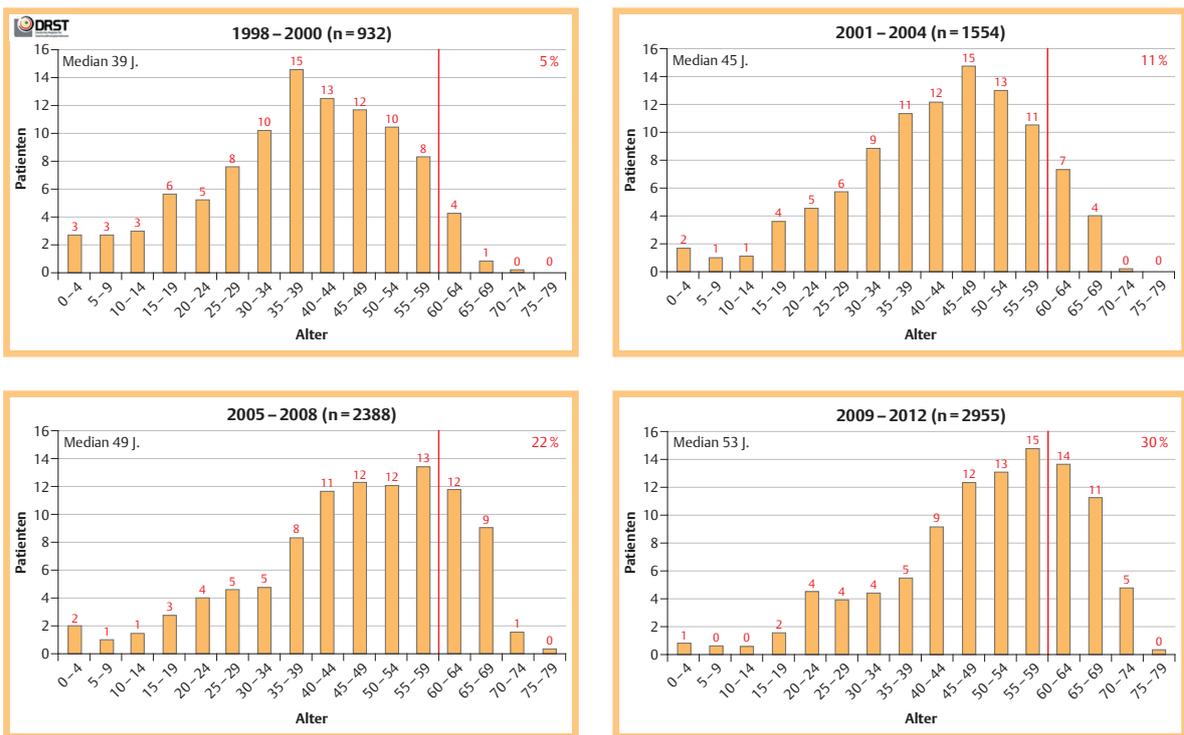


Abb. 30 Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der allogenen BSZT für die Jahre 1998, 2002, 2006 und 2010. Der Prozentsatz gibt den Anteil der Patienten ≥ 60 Jahre an. Der Median besagt, dass genau die Hälfte der beobachteten Patienten jünger und die andere Hälfte älter waren als der angegebene Wert.

Diese Auswertung zeigt, dass sich der Anteil älterer Patienten (≥ 60 Jahre), bei denen eine allogene BSZT durchgeführt wurde, kontinuierlich erhöht hat von 1 % im Jahre 1998 auf 27 % im Jahre 2010. Diese Entwicklung wurde ermöglicht durch den vermehrten Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Dosisintensität (vgl. Kapitel 1.10). Für die allgemeine Patientenversorgung ist dieser Tatbestand sehr erfreulich, da der Altersgipfel bei der AML und beim MDS nahe beim 60. Lebensjahr liegt. Die allogene BSZT kann somit jetzt auch zunehmend für Patienten in den Altersklassen eingesetzt werden, in denen die genannten Krankheiten am häufigsten erstmals auftreten.

7.2.5. Spendertyp

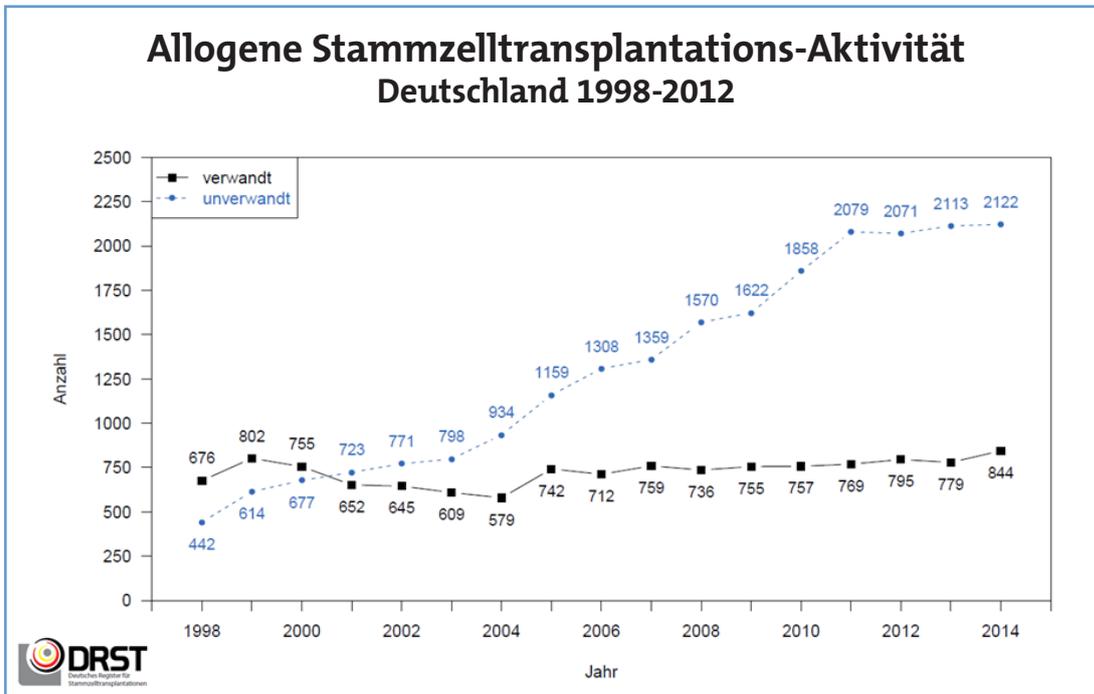


Abb. 31 Nutzung von verwandten und unverwandten Spendern für die allogene BSZT in Deutschland im Zeitraum von 1998 bis 2014.

Die Chance, dass ein Patient über einen genetisch HLA-identischen Geschwister-spende verfügt, beträgt 25 % pro Geschwister.

Die Geburtenrate für die deutschstämmige Bevölkerung ist jedoch seit Anfang des 20. Jahrhunderts von 4,2 auf derzeit < 1,4 Kindern pro Frau abgesunken. Dies führt dazu, dass jüngere Patienten häufig überhaupt keine Geschwister mehr haben. Ältere Patienten haben nicht selten mehrere Geschwister, die zumeist auch spendebereit sind, aber häufig wegen ihres eingeschränkten Gesundheitszustands als Blutstammzellspender nicht geeignet sind.

Diese für die Durchführung der allogenen BSZT hinderliche Entwicklung wurde aber durch den zügigen Aufbau der Register für unverwandte Spender mehr als ausgeglichen. Für deutschstämmige Patienten kann von einer kompetenten Such-einheit inzwischen für über 90 Prozent der Fälle nach einer Suchdauer von ≤ 3 Monaten mindestens ein verträglicher unverwandter Spender gefunden werden (10/10 oder 9/10 Match, vgl. Kapitel 1.8).

In der türkischstämmigen Bevölkerung sind die Häufigkeiten bestimmter HLA-Muster ganz anders verteilt als in der deutschen/europäischen Bevölkerung. Die Erfolgsquote der unverwandten Spendersuche ist für türkische Patienten deutlich niedriger, da nur relativ wenige Türken in Europa und den USA als Spender registriert sind und in der Türkei unverwandte Spenderregister gerade erst aufgebaut werden. Dieser Nachteil für türkische Patienten wird jedoch durch die höhere Zahl an verfügbaren Geschwisterspendern zumindest teilweise ausgeglichen.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick, welcher Spendertyp für in Deutschland behandelte Patienten in Betracht gezogen wurde. Hierfür werden die Spender in 4 Gruppen aufgeteilt:

1. HLA-identische Geschwisterspender, d. h. Spender, die von ihrem gemeinsamen Vater bzw. ihrer gemeinsamen Mutter jeweils dasselbe Chromosom 6 geerbt haben (10/10 Match, goldener Standard)
2. Verträgliche unverwandte Spender, die zufällig einen 10/10 oder einen 9/10 Match haben. Diese Spendergruppe ist 1. Wahl, wenn ein Spender aus der Gruppe 1 nicht verfügbar ist.
3. Verträgliche verwandte Spender, die für mindestens ein, höchstens aber 2 HLA-Merkmale Differenzen zum Patienten zeigen.
4. Haploidentische Spender, die nur in strikt definierten Sonderfällen zur allogenen BSZT unter Nutzung spezieller Transplantationstechniken herangezogen werden, weisen bis zu 5 HLA-Differenzen zum Patienten auf. Bei diesen Haplo-Transplantationen sind prinzipiell die Mutter, der leibliche Vater und alle leiblichen Kinder sofort Spenderkandidaten.



Abb. 32 Verteilung der Spendertypen für die in Deutschland im Jahr 2012 durchgeführten allogenen BSZT.

Anmerkung: Die Suche beginnt immer unter den Geschwistern des Patienten, sofern er kein Einzelkind ist. Für die verbliebenen Patienten ohne Geschwister-spender wird eine Suche in der nichtverwandten Bevölkerung eingeleitet, da dieser Suchtyp eine sehr hohe Erfolgsquote hat. Nach erfolgloser unverwandter Suche wird geprüft, ob ein nicht-identischer verwandter Spender der o. g. Gruppe 3 verfügbar ist, was selten der Fall ist. In nur 8 % der Fälle haben die Patienten als einzige Option einen haploidentischen Spender.

Die sehr hohe Erfolgsquote bei der Suche nach unverwandten Spendern, speziell für deutsche Patienten, bedarf einer Erklärung.

Der nachfolgenden Abbildung (Quelle: www.zkrd.de) ist zu entnehmen, dass Deutschland gemessen an seiner Einwohnerzahl mit weitem Abstand die meisten unverwandten Spender weltweit zur Verfügung stellt.

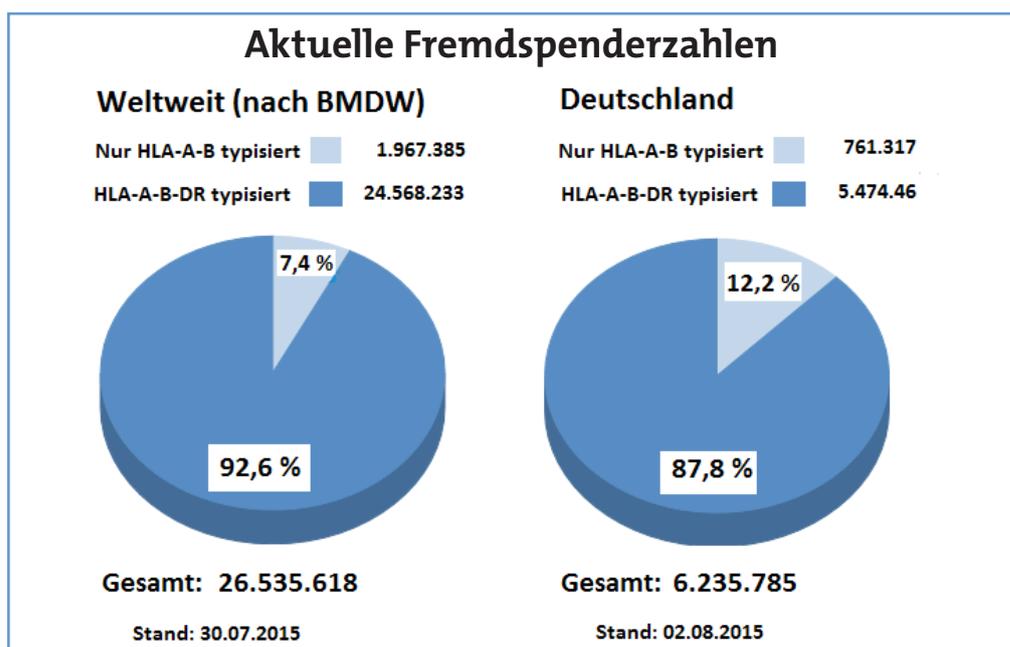


Abb. 33 Anzahl der weltweit registrierten Blutstammzell-Spender (Deutschland eingeschlossen) und der in deutschen Registern geführten Spender (Stand: März/April 2015). Die Daten werden engmaschig vom ZKRD Ulm aktualisiert (vgl. www.zkrd.de).

Der Anteil der in Deutschland registrierten unverwandten Spender (ca. 5,4 Millionen) an den weltweit registrierten Spendern (ca. 23,8 Millionen) beträgt ca. **22.6 %**, der Anteil von in Deutschland lebenden Menschen (ca. 81 Millionen) an der Weltbevölkerung (derzeit ca. 7 Milliarden) jedoch nur ca. **0,01 %**.

7.2.6. Genutzte Stammzellquellen

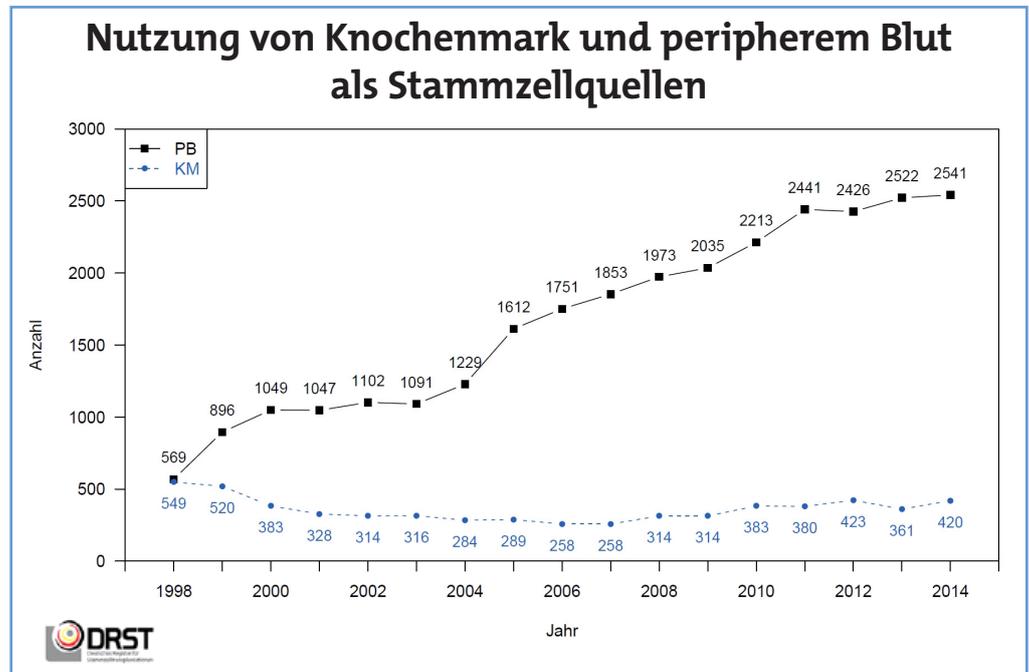


Abb. 34 Einsatz von peripherem Blut (PB) und Knochenmark (KM) als Stammzellquelle für die allogene BSZT in Deutschland. Ersttransplantationen im Zeitraum von 1998 bis 2012.

Der oben gezeigten Abbildung ist zu entnehmen, dass in Deutschland das periphere Blut die mit großem Vorsprung bevorzugte Stammzellquelle ist, gefolgt vom Knochenmark. Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle spielt hingegen für die in Deutschland durchgeführten allogenen BSZT keine nennenswerte Rolle (2011: N=31, 2012: N=17).

Die Bevorzugung des peripheren Blutes im gezeigten Ausmaß gegenüber dem Knochenmark ist wissenschaftlich nicht belegbar und nur logistisch zu begründen. Die Knochenmarkspende ist für alle Beteiligten deutlich aufwendiger. Die Markentnahme ist eine Operation, die wegen der erforderlichen Vollnarkose und dem oft nennenswerten Blutverlust im Rahmen der Spende nur stationär durchgeführt werden kann. Die Spende von peripheren Blutstammzellen hingegen ist ambulant leicht realisierbar, da sie mit keinem nennenswerten Blutverlust verbunden ist und keine Narkose des Spenders erforderlich macht.

Wissenschaftlich belegt ist, dass die Transplantation von peripheren Blutstammzellen im Vergleich zum Knochenmark tendenziell mit einem stärkeren GvL-Effekt (verbessertem Schutz vor dem Rückfall einer bösartigen Grunderkrankung) assoziiert ist, aber auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer chronischen GvHD. Ob dieses erhöhte Risiko durch Einsatz des Antikörpers ATG im Rahmen der Konditionierung aufgehoben wird, erscheint möglich, ist aber noch nicht wissenschaftlich ausreichend belegt.



Bei dem dargelegten Kenntnisstand erscheint uns daher folgendes Vorgehen pragmatisch:

Bei allen nicht bösartigen Grunderkrankungen, wie z. B. der schweren aplastischen Anämie, sollte das Knochenmark, falls der Spender einer Entnahme zustimmt, als Stammzellquelle bevorzugt werden. Bei dieser Krankheitsgruppe bietet die Transplantation von peripheren Blutstammzellen nur den Nachteil des erhöhten Risikos, an chronischer GvHD zu erkranken, da der vergleichsweise starke GvL-Effekt mangels bösartiger Zellen nicht benötigt wird.

Bei bösartigen Grundkrankheiten, die gut oder sehr gut kontrolliert sind, kann die Wahl von Knochenmark als Stammzellquelle vertretbar sein. Hier muss individuell abgewogen werden, ob dem Rückfallrisiko oder dem GvHD-Risiko der höhere Stellenwert eingeräumt wird.

Bei bösartigen Grunderkrankungen, die nur mäßig oder schlecht kontrolliert oder als besonders aggressiv einzustufen sind, sollte hingegen, falls möglich, das periphere Blut als Stammzellquelle bevorzugt werden.

Neben der Grunderkrankung können aber auch noch andere Faktoren für die Wahl der Stammzellquelle bedeutsam sein. Sofern der Spender sich festgelegt hat, nur periphere Stammzellen oder nur Knochenmark zu spenden, wird man im Regelfall seinem Wunsch nachgeben, sofern die Transplantation klinisch dringlich ist und ein geeigneter Ersatzspender nicht oder zumindest nicht zeitnah verfügbar ist.

7.2.7. Konditionierung

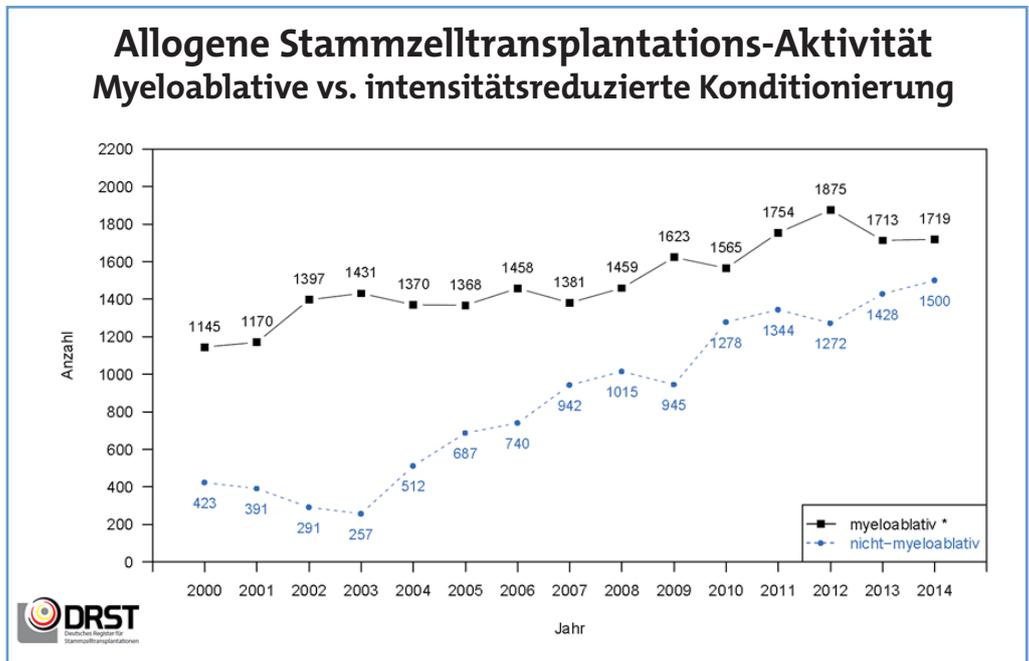


Abb. 35 Bevorzugung von myeloablativen gegenüber dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen für die allogene BSZT an deutschen Transplantationseinheiten für den Zeitraum von 2000 bis 2014.* Die myeloablativen Transplantationen beinhalten ggf. auch Transplantationen ohne Angaben zur Konditionierungsintensität.

Trotz einer gewissen Unschärfe bei der Definition und Dokumentation kann man davon ausgehen, dass zur Vorbereitung der allogenen BSZT im Jahre 2014 in mindestens 40 % der Fälle ein Konditionierungsregime mit reduzierter Dosisintensität zum Einsatz kam.

7.3. Klinische Dokumentation, Qualitätsmanagement und klinische Studien

In der ambulanten Nachsorge (KMT-Poliklinik) ist die Umstellung auf die elektronische Krankenakte bereits umgesetzt. In den anderen Bereichen ist die Umstellung von der Papierform auf die rein elektronische Dokumentation in Vorbereitung.

Für das klinische Programm und die Herstellung sowie Aufarbeitung von Transplantaten und anderen zelltherapeutischen Produkten sind die europäischen Qualitätsstandards gemäß JACIE (vgl. www.jacie.org) für die KMT-Klinik Essen verbindlich. Die Einhaltung der Standards wird durch die Vorortbegehung einer unabhängigen Expertenkommission regelmäßig überprüft (komplette Inspektion zur Reakkreditierung alle 4 Jahre, Interimaudit 2 Jahre nach jeder erfolgten Reakkreditierung).

Die eingesetzten Herstellungsverfahren für zelluläre Therapieprodukte werden von der Bundesoberbehörde PEI (Paul-Ehrlich-Institut) überwacht und die Qualität des Herstellungsprozesses in der Praxis mittels regelmäßiger Vorortbegehungen durch die Bezirksregierung kontrolliert.

Wie von der wissenschaftlichen Fachgesellschaft Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (vgl. www.dag-kbt.de) empfohlen, kooperiert die KMT-Klinik Essen eng mit dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation DRST (vgl. Kapitel 2.1).

Zur Verbesserung der Therapieergebnisse nimmt die KMT-Klinik Essen an zahlreichen nationalen und internationalen klinischen Studien teil oder übernimmt selbst die Federführung derartiger Studien.

7.4. Erklärung von häufig benutzten medizinischen Fachbegriffen

abwehrgeschwächt	Das Immunsystem wehrt Krankheitserreger nicht mehr im gewohnten Ausmaß ab, immungeschwächt.
Allergie, allergische Reaktion	Immunreaktion gegen ein eigentlich harmloses Umweltantigen (Nahrung, Pollen, Medikamente, Kanincheneiweiß), die zu klinischen Beschwerden führt.
Allogene Stammzelltransplantation	Das Transplantat besteht aus Stammzellen der Blutbildung von einem anderen, nicht erbgleichen Menschen. Es wird entweder von einem Familienmitglied oder von einer fremden Person gesammelt und nach einer vorbereitenden Therapie (Konditionierung) dem Empfänger (Patienten) intravenös (in das Vennenblut) verabreicht.
Anamnese	Erhebung der Vorgeschichte der Erkrankungen nach Angaben des Patienten
Antibiotika, antiinfektiv	Medikamente, die antiinfektiv (gegen Infektionskrankheiten) wirksam sind.
Antikörper	Immunglobuline, Eiweißmoleküle, die Krankheitserreger bekämpfen oder Zellen ausschalten, die eine unerwünschte biologische Funktion ausüben.
autologe Stammzelltransplantation	Das Transplantat besteht aus körpereigenen Stammzellen der Blutbildung. Es wird vom Patienten gesammelt, dann eingefroren und dem Patienten zu einem späteren Zeitpunkt nach einer hochdosierten Chemotherapie zurückgegeben.
attenuiert	abgeschwächt
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zur Untersuchung
Blutstammzellen	Die Mutterzellen im Knochenmark, aus denen sich rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen bilden. An ihrer Zelloberfläche tragen sie ein Erkennungsmerkmal, das CD34 genannt wird.
Bronchoskopie	Spiegelung der Luftwege

Chimärismus	Die Chimäre ist ein Mischwesen aus der griechischen Mythologie, z. B. ein Tier mit drei Köpfen: dem eines Löwen, im Nacken dem einer Ziege, und als Schwanz dem einer Schlange. Im Zusammenhang mit der allogenen BSZT bezieht sich der Begriff Chimärismus auf die Anteile der Blutbildung vom Spender und Empfänger im Knochenmark. Der Chimärismus ist „komplett“, wenn das Knochenmark ausschließlich aus der Blutbildung des Spenders besteht und „inkomplett“, wenn das Knochenmark neben der Spenderblutbildung noch Anteile der Patientenblutbildung enthält, die die Konditionierung überlebt haben.
DNA	Träger der Erbsubstanz
Ekzem	Hauterkrankung, die sich in einer nicht-infektiösen Entzündungsreaktion äußert. Sie ist durch eine typische Abfolge von Hautreaktionen charakterisiert (Hautrötung, Bläschenbildung, Nässen, Krustenbildung, Schuppung).
Exanthem	akut auftretender Hautausschlag
extendiert	ausgedehnt
extrakorporal	außerhalb des Körpers
GvHD	Graft-versus-host disease, zu Deutsch: Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung. Das neue, antransplantierte Immunsystem des verwandten oder unverwandten Spenders schädigt die Haut, die Leber und/oder den Darm oder andere Organe des Patienten.
GvL bzw. GvT Effekt	Graft-versus-Leukämie Effekt. Eine erwünschte Reaktion des Transplantats gegen Leukämie- oder allgemein Tumorzellen.
HLA-Antigen, HLA-Merkmal, HLA-Molekül.	Mit Zuckerseitenketten versehenes Protein, das im Regelfall die Funktion hat, Eiweißbruchstücke (Peptide) aus dem Zellinneren an die Zelloberfläche zu transportieren und dort den T-Zellen (speziellen Lymphozyten) zur Überprüfung anzubieten, ob eine Immunreaktion ausgelöst werden soll. HLA-Merkmale spielen auch eine Rolle für die Gewebeverträglichkeit nach allogenen Transplantationen.
HLA-haploidentisch	Übereinstimmung in der Hälfte der HLA-Merkmale
HLA-Haplotyp	Eine Gruppe von bestimmten Gewebeverträglichkeitsmerkmalen auf dem Chromosom 6, die in Kombination vererbt wird. Jeder Mensch erbt je ein Chromosom 6 vom Vater und der Mutter und damit auch einen väterlichen und einen mütterlichen HLA-Haplotyp.
HLA-Testung , HLA-Typisierung,	Untersuchung der Gewebeverträglichkeitsmerkmale eines Menschen

Immunglobuline	Bezeichnung für alle Eiweiße, die Antikörpereigenschaften besitzen.
Immunsuppressiva	Medikamente, die immunologische Reaktionen unterdrücken beziehungsweise abschwächen
immunsupprimiert	abwehrgeschwächt, anfällig für Infektionen
Infusion	Die Übertragung von anorganischen Lösungen (Salzlösungen, Kontrastmittel etc.) zumeist über eine Vene in den Körper des Empfängers/Patienten.
Kryokonservierung	Einfrieren von Stammzellen oder Lymphozyten in flüssigem Stickstoff nach Zusatz des Frostschutzmittels DMSO.
Leukapherese	Apherese, das Sammeln der Stammzellen oder anderer Blutzellen mit einer speziellen Maschine.
makulopapulös	Fleckig (nicht erhaben) bis knötchenförmig (erhaben)
Minore Histokompatibilitäts-Antigene	außerhalb des MHC-Komplexes kodierte Gewebeverträglichkeitsantigene, die nach allogener Transplantation ursächlich für eine Transplantatabstoßung oder eine schwere GvHD auch in der HLA-identen Spender-Empfänger-Konstellation sein können. Es handelt sich hierbei um Bruchstücke von polymorphen Eiweißmolekülen, die in die HLA-Kelche eingelagert und von T-Zellen erkannt werden.
Mobilisation von Stammzellen	Stammzellen werden mit Hilfe von Medikamenten aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf ausgeschwemmt.
Monitoring	Überwachung
Mukositis	Schleimhautentzündung
Neutropenie, neutropenisch	Mangel an neutrophilen Granulozyten (vgl. Abb. 1).
Off-label use	zulassungsüberschreitender Einsatz, Einsatz eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des im Rahmen des Zulassungsverfahrens beantragten und damit offiziell genehmigten Gebrauchs, beispielsweise hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Behandlungsdauer oder der Medikamentendosis.
Osteoporose	Knochenschwund, Abnahme der Knochendichte durch den übermäßig raschen Abbau der Knochensubstanz und -struktur. Die erhöhte Frakturanfälligkeit (Risiko von Brüchen) kann das ganze Skelett betreffen.
Perfusor	Gerät, das dosiert Infusionsflüssigkeit abgibt.

Pneumokokken	Spezielle Bakterien, die unter anderem Erreger von Lungenentzündungen sind
prophylaktisch, Prophylaxe	vorbeugend, Vorbeugung
Rekonstitution, rekonstituiert	Wiederherstellung, Wiederaufbau wiederhergestellt
Remission	Ein teilweises oder komplettes Verschwinden der Krankheitssymptome
Rezidiv	Krankheitsrückfall, d. h. erneutes Auftreten der Erkrankung
Sekret	Absonderung von Drüsen, z. B. Schleim
Sputum	Auswurf, Expektorat, ausgehustete Absonderung der Atemwegsschleimhaut und beigemischter Zellen
Stammzellmobilisierung	Durch Medikamente (Chemotherapie, Wachstumsfaktoren) können Blutstammzellen dazu veranlasst werden, aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf ausgeschwemmt zu werden.
Stammzellquelle	Blutstammzellen für die Transplantation können entweder aus dem Knochenmark, dem peripheren Venenblut oder direkt nach Geburt aus dem Nabelschnurvenenblut (englisch: Cord Blood) gewonnen werden.
therapeutisch	die Behandlung betreffend
Transfusion	Übertragung von Blut oder Blutbestandteilen von einem Spender auf einen Empfänger, die transfundierten Blutbestandteile üben vorübergehend eine nützliche biologische Funktion im Spender aus und werden dann abgebaut.
Transplantation	Übertragung von Organen oder Geweben von einem Spenderorganismus auf einen Empfänger mit dem Ziel, dass die verpflanzten Organe/Gewebe des Spenders im Empfänger dauerhaft eine nützliche biologische Funktion ausüben.
virustatische Behandlung	Gabe von Medikamenten, die die Vermehrung von Viren verhindern/erschweren.
Zellseparator	Ein medizinisch genutztes Gerät, das es erlaubt, bestimmte Arten von Blutkörperchen aus dem Vollblut abzutrennen.
zulassungsüberschreitender Einsatz	Siehe: Off-label use
Zytopenie	Mangel an Zellen, z. B. an roten und/oder weißen Blutkörperchen

7.5. Lageplan

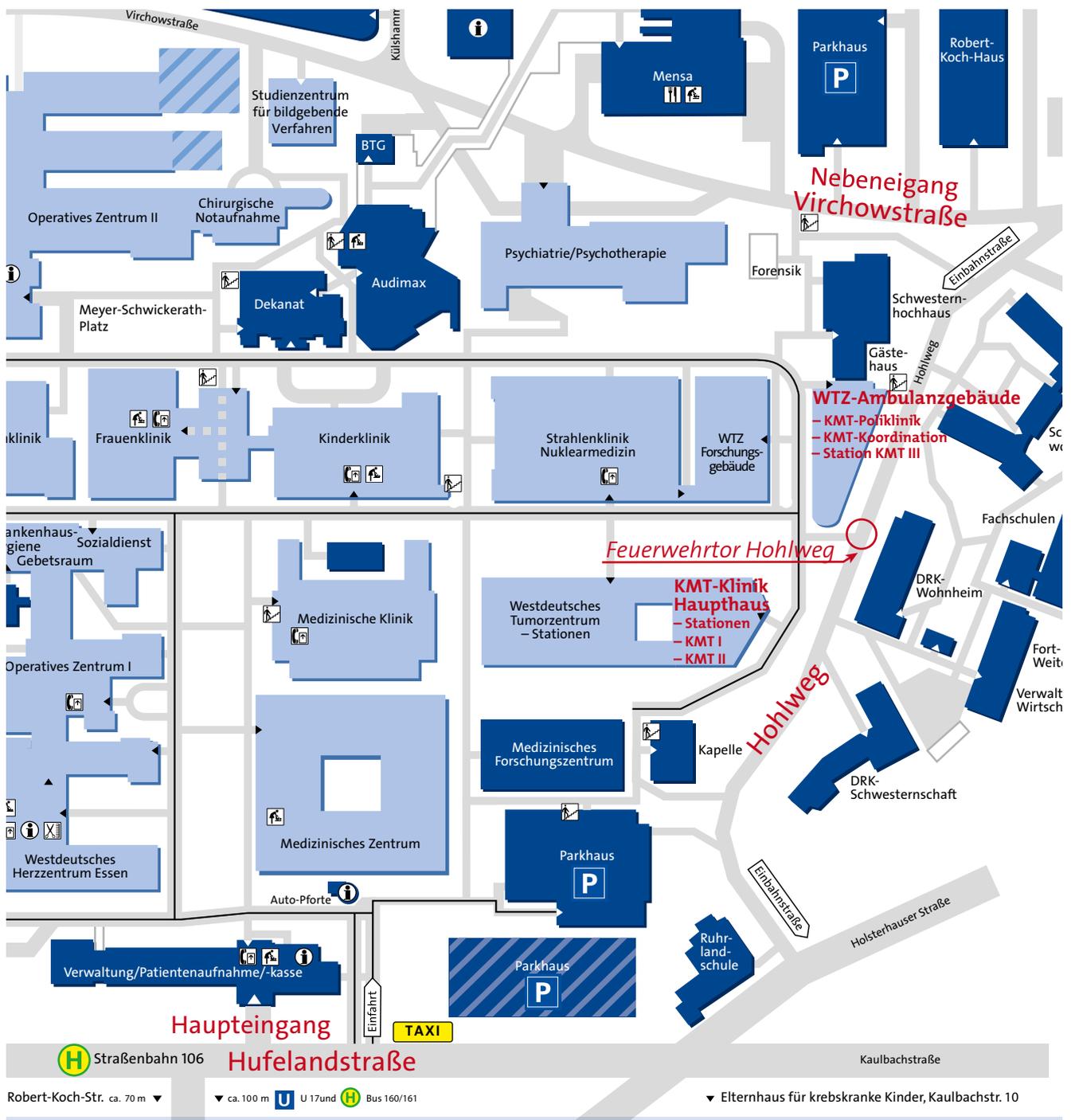


Abb. 36 Detailplan. Zur Erleichterung der Orientierung: Die Hufelandstraße liegt auf der Nordseite, die Virchowstraße auf der Südseite (Grugaseite). Auf der Westseite liegt der Hohlweg (Einbahnstraße). Das WTZ Ambulanzgebäude (KMT-Koordination, KMT-Poliklinik) und das KMT-Klinik Haupthaus sind über das Feuerwehrtor Hohlweg schnell erreichbar.

Wichtige Telefon- und Faxnummern für Patienten

Medizinische Notfälle

(24 Stunden pro Tag erreichbar)

0201-723-3710 Station KMT 1
0201-723-3720 Station KMT 2
0201-723-3740 Station KMT 3



Arzt vom Dienst/
Stationsarzt

Klinikdirektor

Prof. Dr. med. D.W. Beelen
Sekretariat Frau U. Krumpf
Tel.: 0201-723-3136
Fax: 0201-723-5961
Email: kmt@uk-essen.de

KMT-Koordination (Ambulanz vor Transplantation)

Spendenvorlauf

Fr. Tanja Olschewski
Tel.: 0201-723-3730
Fax: 0201-723-3734
Email: kmt-koordination@uk-essen.de

Patientenvorlauf

Sw. Angelika Hussel
Tel.: 0201-723-3792
FAX: 0201-723-5592

Stationen (Schwesternarbeitsplatz)

Station:	KMT1	KMT 2	KMT3
Tel.:	0201-723-3710	0201-723-3720	0201-723-3740
Fax.:	0201-723-3711	0201-723-3721	0201-723-5720

KMT-Poliklinik (Ambulanz nach Transplantation)

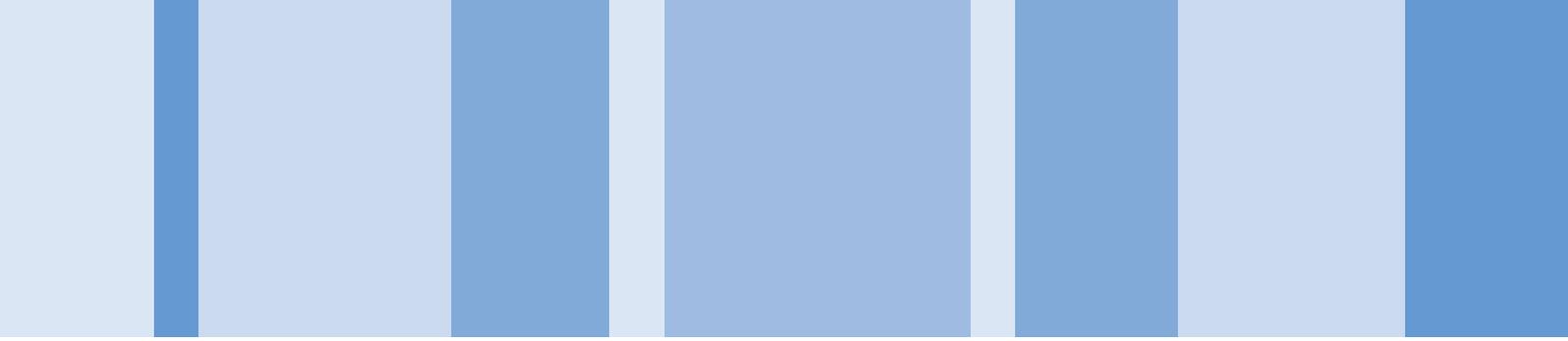
Schwesternarbeitsplatz
Tel.: 0201-723-2871
Fax.: 0201-723-3123

Zimmervermietung

DRK-Schwesterwohnheim	0201-723-2700
Gästehaus UK Essen für Angehörige und Besucher	0201-723-3429

Sozialdienst/Seelsorge/Psychotherapie

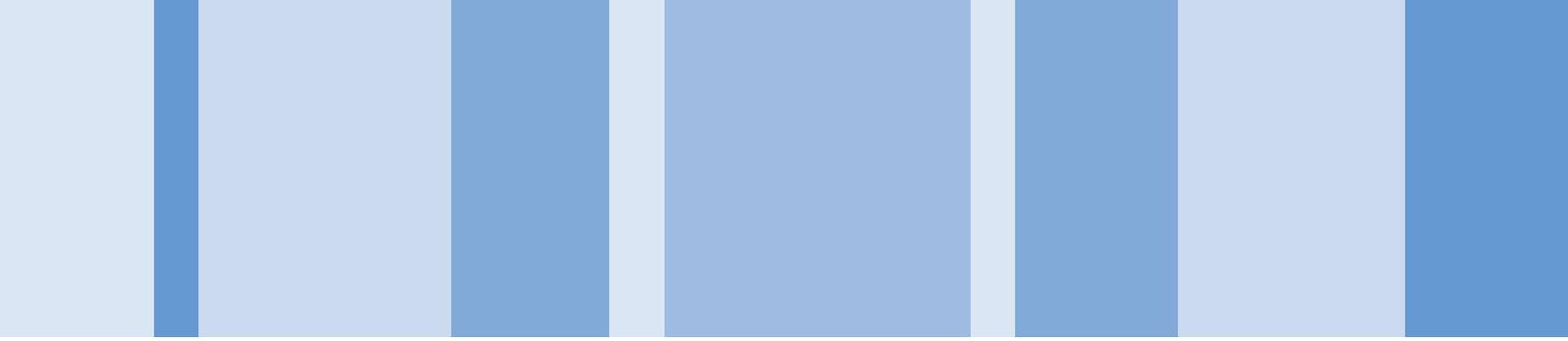
Diplom-Sozialarbeiterin Frau Berg-Sakowitz	0201-723-6185
Katholische Seelsorge	0201-723-2672 oder -2625
Evangelische Seelsorge	0201-723-2626 oder -1670
Psychiatr. und Psychtherap. Kliniken	0208-7510502
Patienten-Selbsthilfegruppe „Berg und Tal“	01522-5773464



Notizen



Notizen



Notizen



Notizen



Impressum:

Herausgeber

Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen,
Direktor der Klinik für Knochenmarktransplantation

Priv.-Doz. Dr. med. Hellmut D. Ottinger,
Leiter KMT- Koordination

Gestaltung

Dipl. Ing. Jürgen Heger

Komplett überarbeitete 2. Auflage, Juni 2015

unter Mitarbeit von Frau OÄ Dr. med. Nina Steckel und
OA PD Dr. med. Markus Ditschkowski

Diese Broschüre ist urheberrechtlich geschützt. Die Vervielfältigung und Verbreitung dieser Broschüre oder von deren Auszügen ist ohne die ausdrückliche Zustimmung der Herausgeber nicht gestattet.

