

lymphome.ch
patientennetz
schweiz

Patientensymposium

2019

WLAD – 16. World Lymphoma Awareness Day

BASEL

Bildungszentrum 21
Missionsstrasse 21
4051 Basel

Samstag, 14. September 2019
09.00 – 17.00 Uhr

www.lymphome.ch

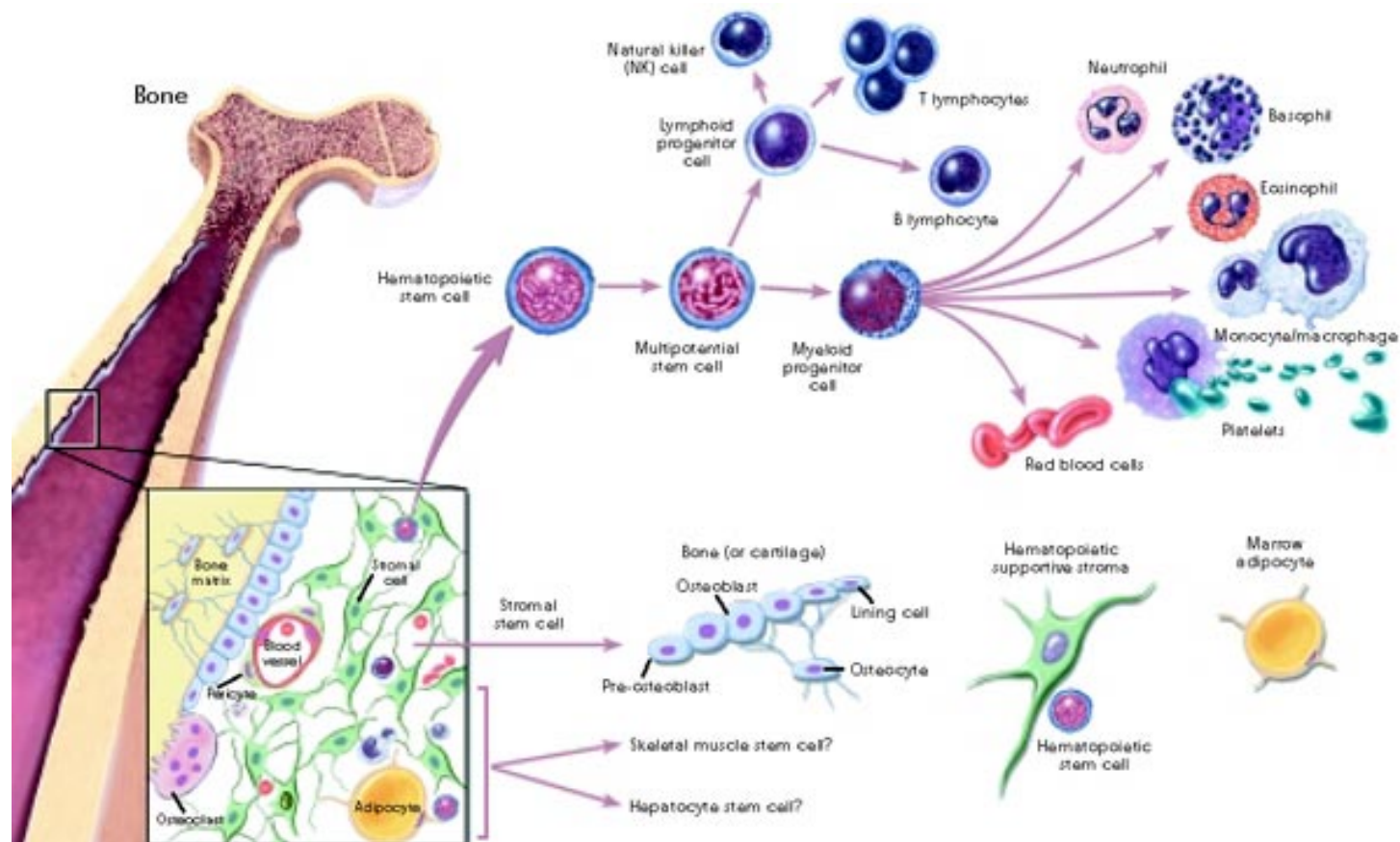
Herausforderungen einer Stammzelltransplantation

Jörg Halter,
Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel

GEMEINSAM
MEHR
CHANCEN
GEGEN KREBS
Tumorzentrum

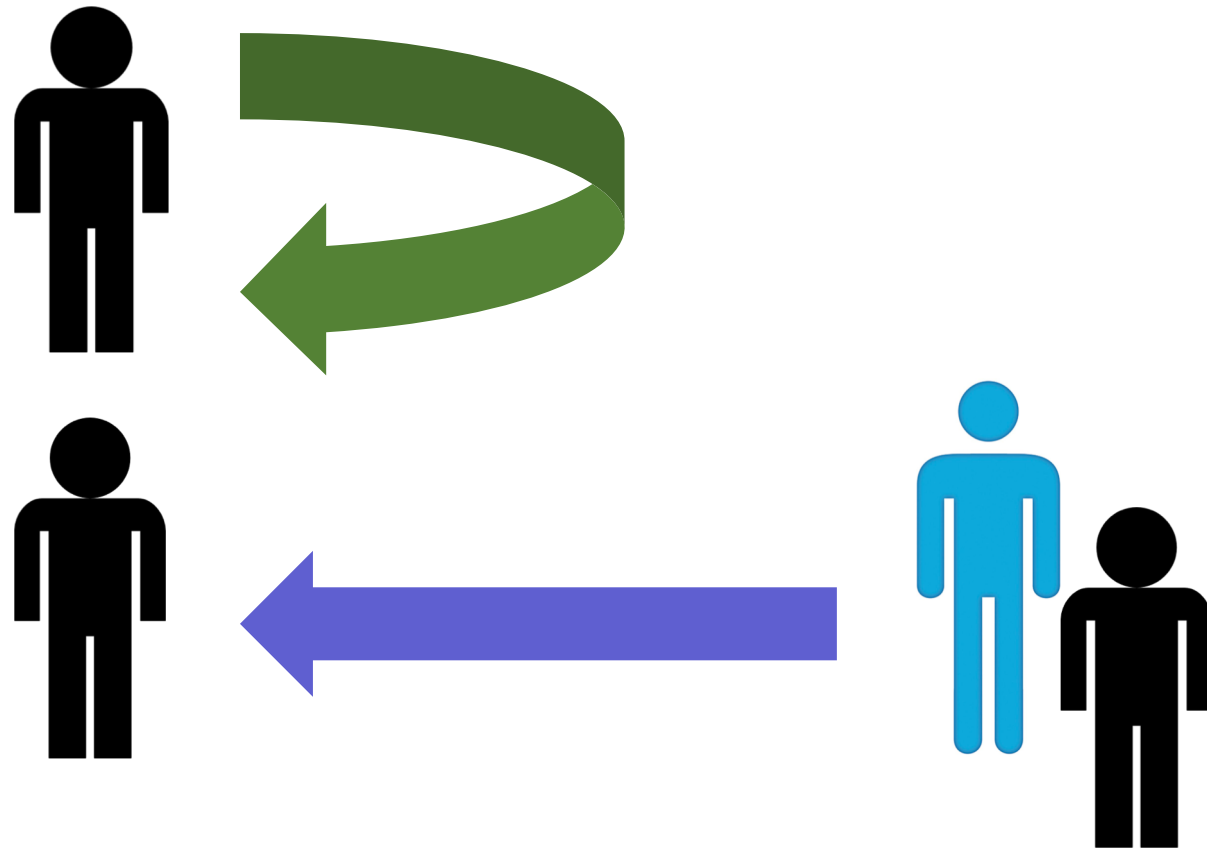
 University Hospital
Basel

Blutstammzellen

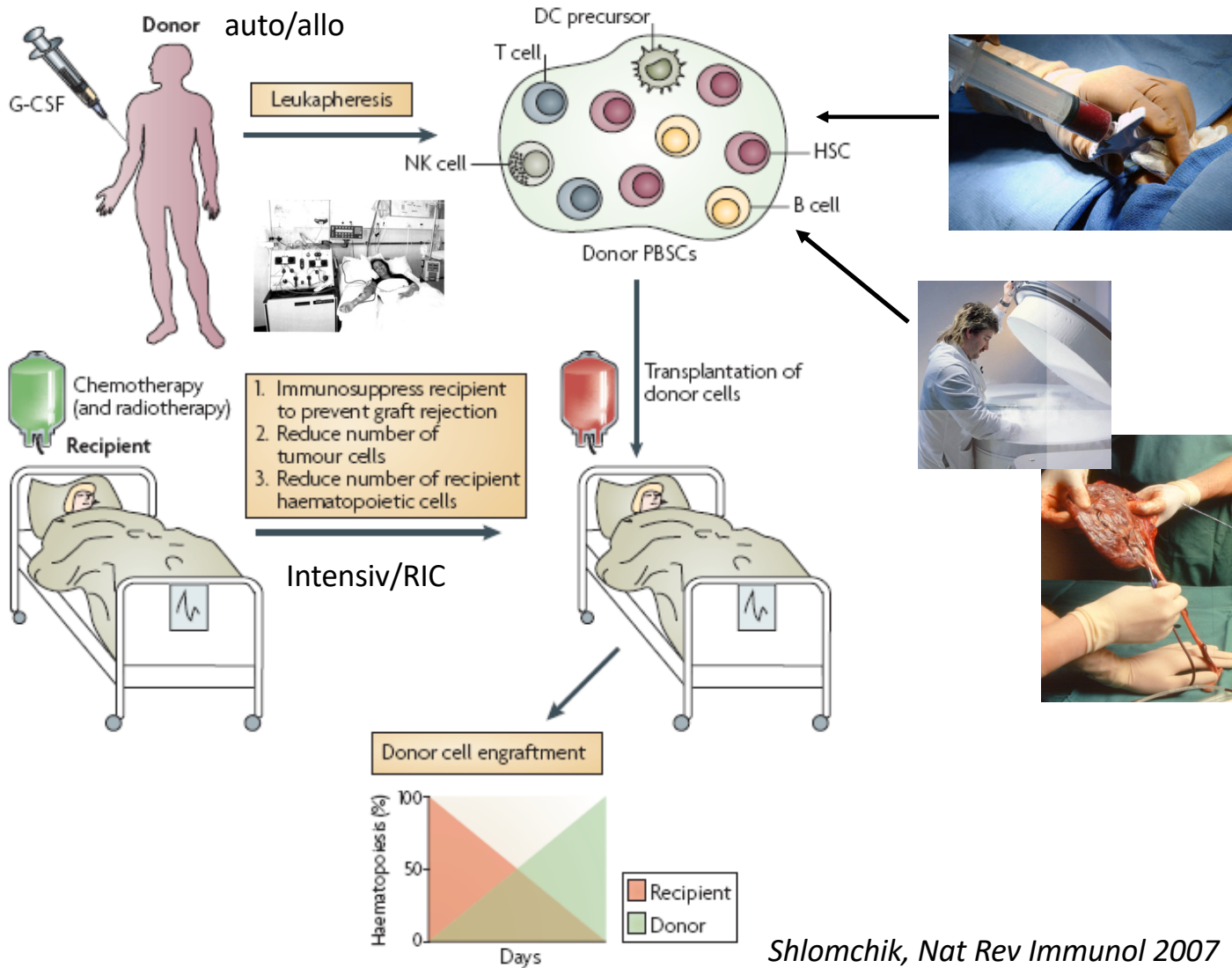


autolog

allogen/syngen



Blutstammzelltransplantation

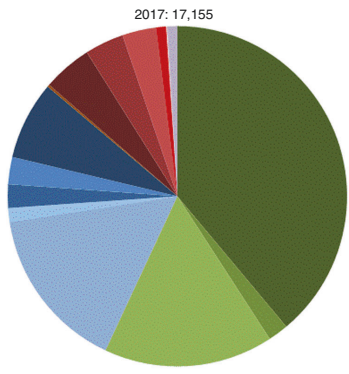
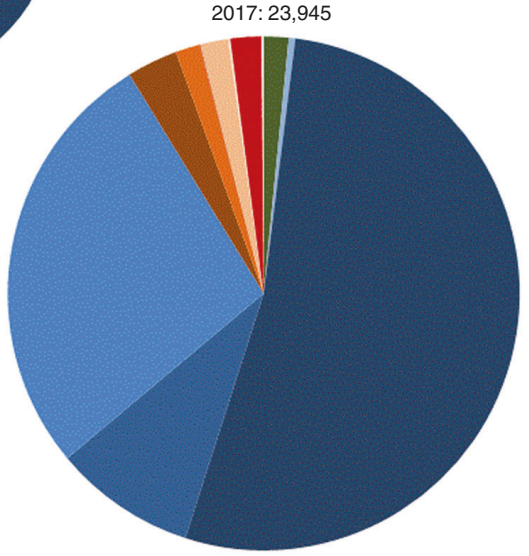
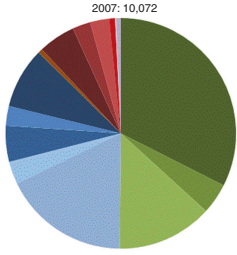
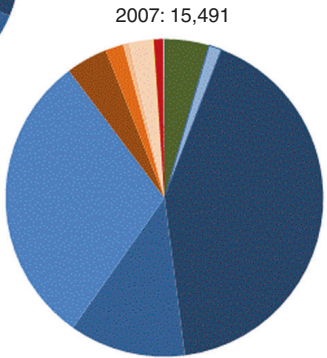
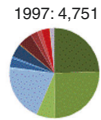
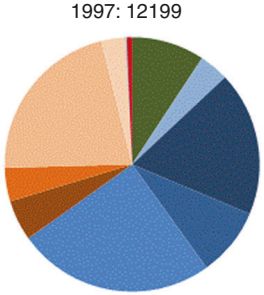


Shlomchik, Nat Rev Immunol 2007

- Notwendigkeit für Hochdosis-Therapie und/oder Ersatz von Blutbildung/Immunsystem
- Konditionierung: intensiv oder reduziert
- Infusion von Blutstammzellen
 - eigene = autolog
 - fremde = allogene von verwandten oder unverwandten Spendern
- Aplasie = fehlende Blutbildung
Transfusionsbedarf, Infekte
- Einsetzen der Blutbildung (Rekonstitution)
- Rekonstitution des Immunsystems
- Nach allogener Blutstammzelltransplantation: Graft-versus-Host Krankheit, Graft-versus-Tumour Effekt
- Langfristig: Heilung, evtl. Spätfolgen

Jährliche Transplantationsaktivität in Europa

EBMT activity survey report 2017



2017:
23'945 Patienten autolog
17'155 Patienten allogene

Indikationen und Voraussetzungen für autologe und allogene Blutstammzelltransplantation

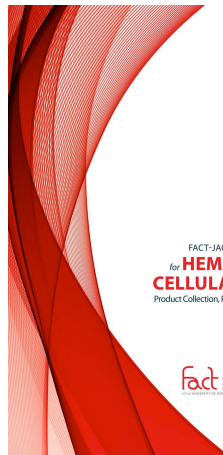
Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung¹

(Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV)

vom 29. September 1995 (Stand am 3. August 2017)

832.112.31

Auto
Allo



Allo



GDK Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren
CDS Conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la santé
CDS Conferenza svizzera delle direttrici e dei direttori cantonali della sanità

Reevaluation

Allogene hämatopoetische Stammzell- transplantationen beim Erwachsenen

Erläuternder Bericht für die Zuordnung des Bereichs
zur hochspezialisierten Medizin

SCHLUSSBERICHT

Bern, 25. August 2016

Eckpunkte für grundsätzliche Therapieentscheidung

Grundkrankheit: Krankheitsstadium und Prognose

Grundsätzliche Auswahl an möglichen Therapien

→ Alternativen

→ Änderung in der Reihenfolge von Therapien

Begleitkrankheiten

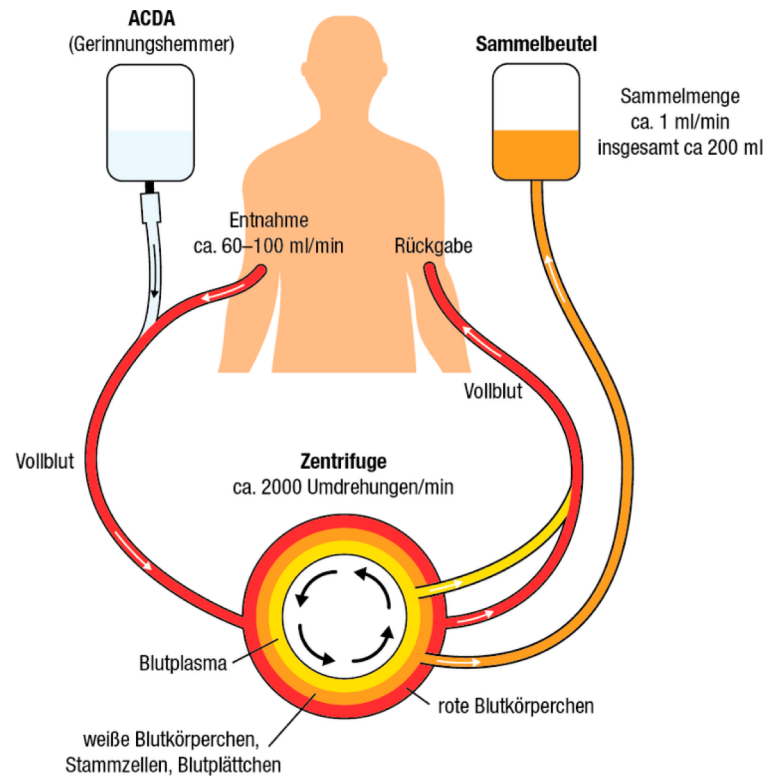
→ „Stärken und Schwächen“ (bio-psycho-sozial)

Patientenwunsch/-präferenz

Stammzellen (eigene/fremde) für Transplantation vorhanden

→ Tumorkonferenz

Gewinnung von Blutstammzellen: die periphere Blutstammzellspende



- Vorbehandlung mit G-CSF und/oder anderen mobilisierenden Medikamenten
- evtl. zentraler Venenkatheter
- Blutverdünnung während Stammzellensammlung

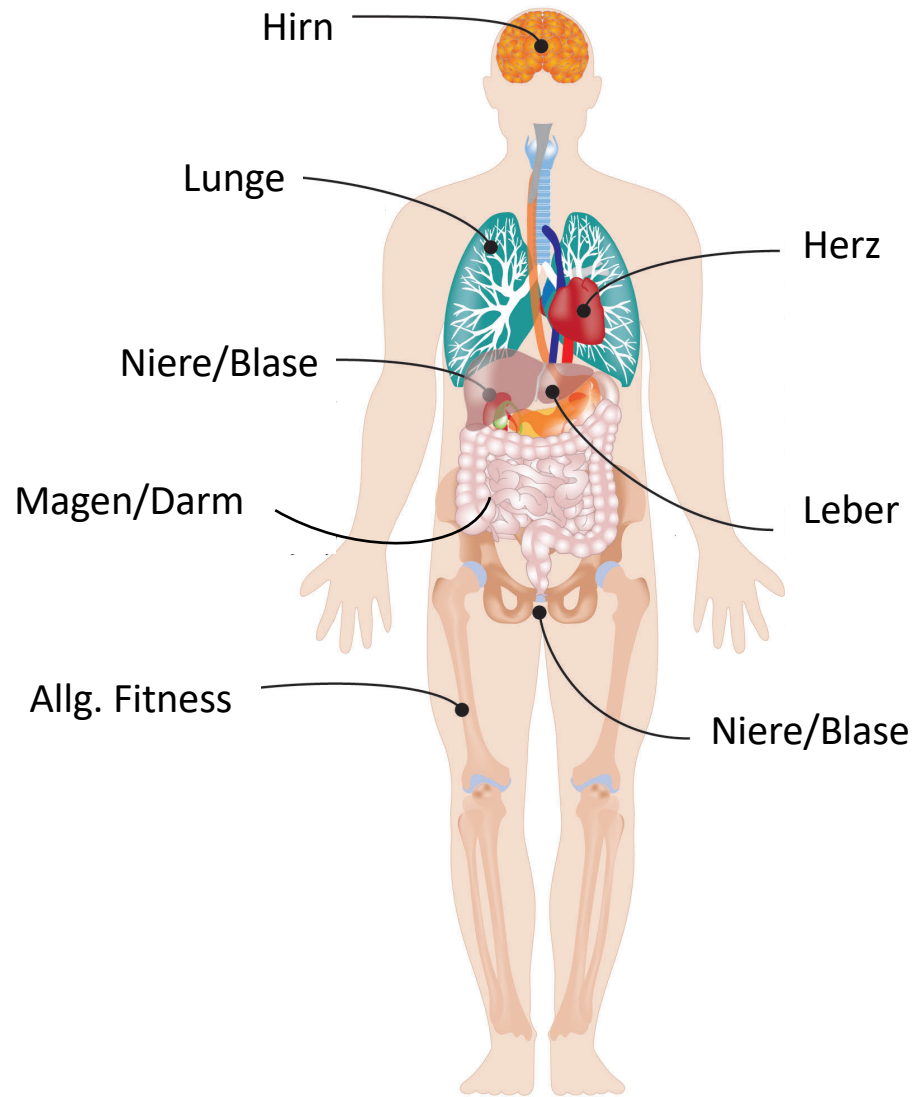
→ Herausforderung: Begleitkrankheiten

Ziel:

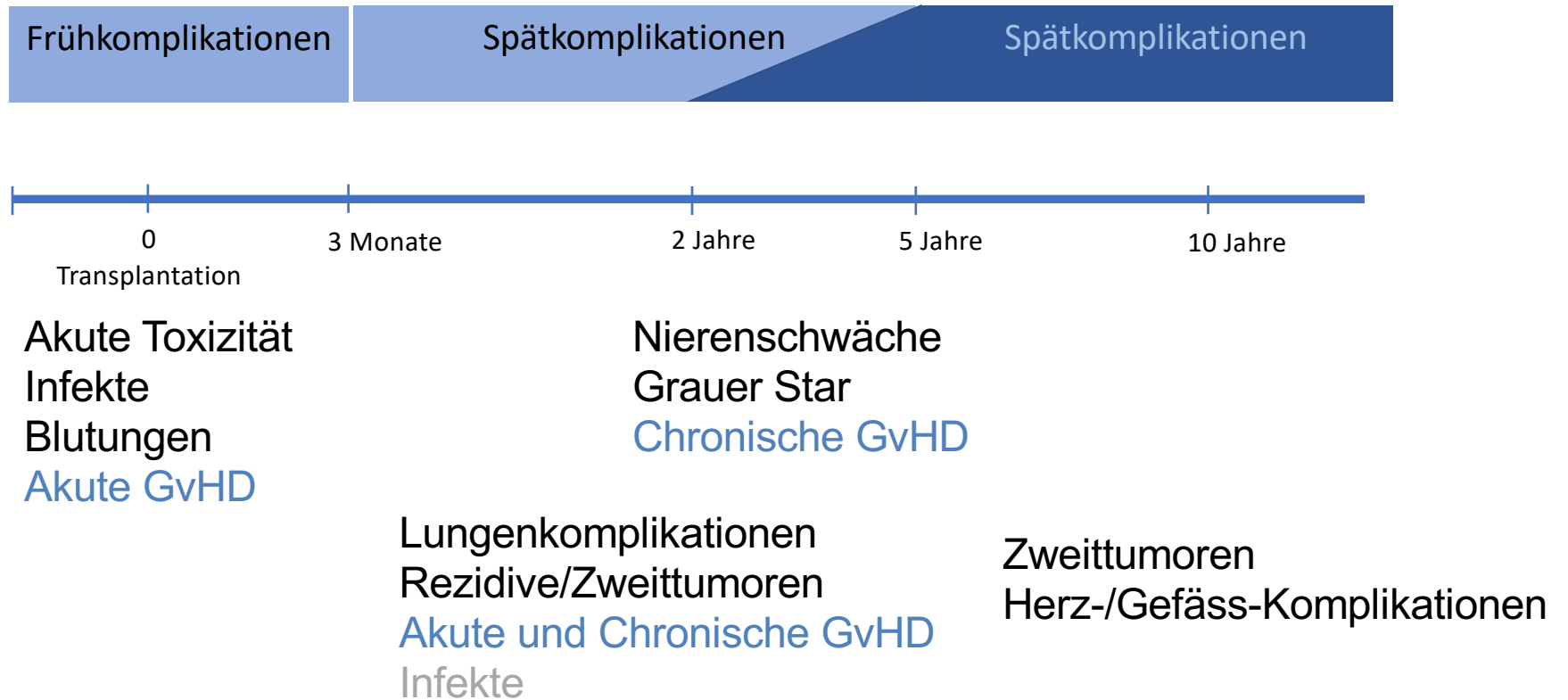
- ≥ 2 Mio Blutstammzellen/kg für autolog
- ≥ 2(-8) Mio Blutstammzellen/kg für allogene

→ Herausforderung: ungenügende Sammlung („poor mobilizer“)

Dosislimitierend für Intensität der Konditionierung



Komplikationen nach Transplantation

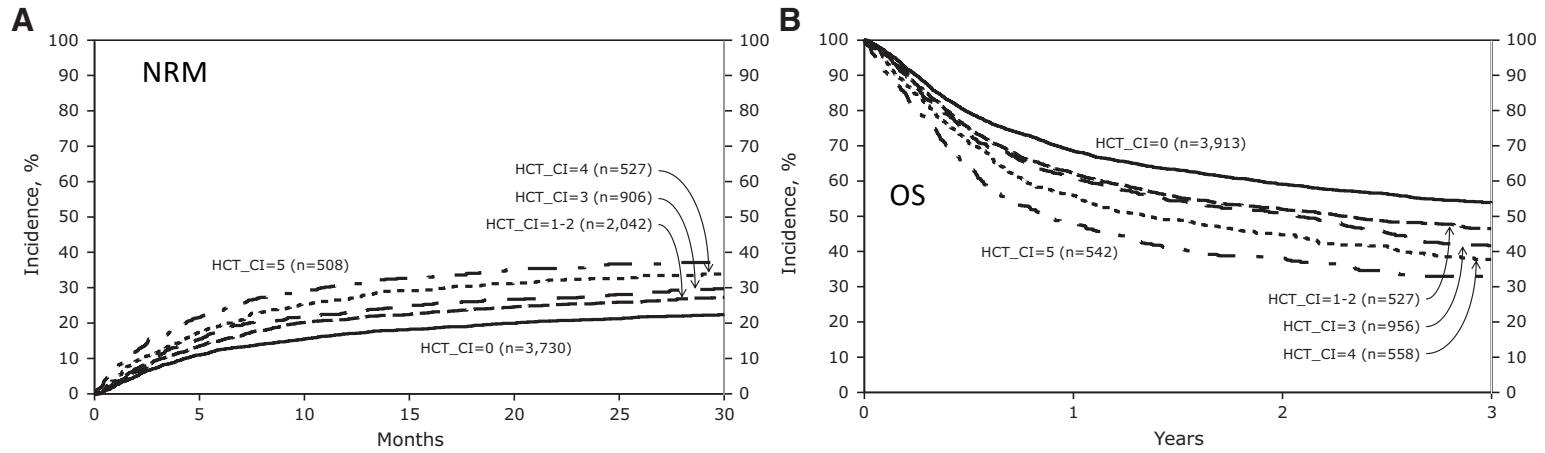


Relevanz Begleitkrankheiten: HCT-CI (Hematopoetic Cell Transplant Comorbidity Index)

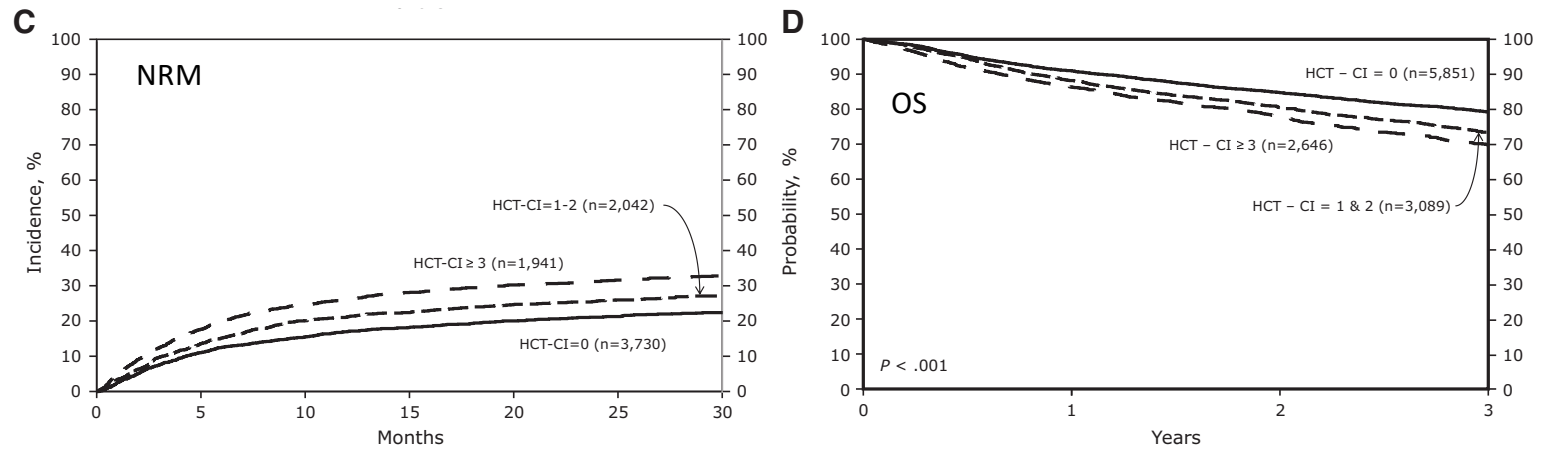
Comorbidities	HCT-CI scores
Arrhythmia	1
Cardiovascular comorbidity	1
Inflammatory bowel disease	1
Diabetes or steroid-induced hyperglycemia	1
Cerebrovascular disease	1
Psychiatric disorder	1
Mild hepatic comorbidity	1
Obesity	1
Infection	1
Rheumatologic comorbidity	2
Peptic ulcer	2
Renal comorbidity	2
Moderate pulmonary comorbidity	2
Prior malignancy	3
Heart valve disease	3
Moderate/severe hepatic comorbidity	3
Severe pulmonary comorbidity	3

Je weniger „Hypothecken“, desto weniger lebensbedrohliche Komplikationen

allogene

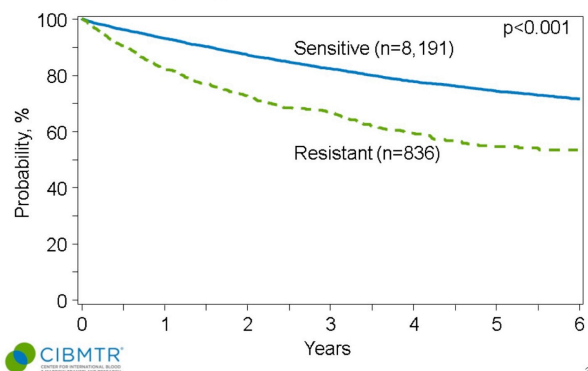


autologe



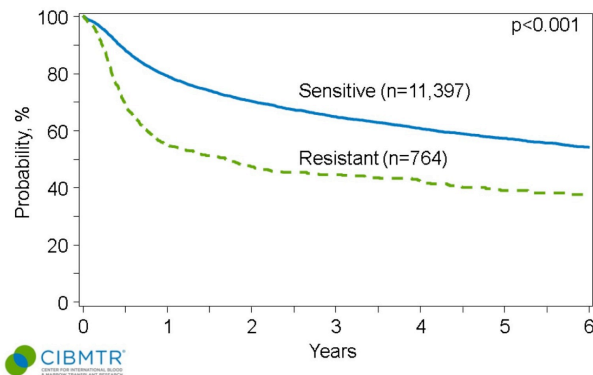
Wichtigster prognostischer Faktor: Remissionsstatus/Therapiesensitivität zum Zeitpunkt HCT

Survival after Autologous HCT for Hodgkin Lymphoma, 2004-2014



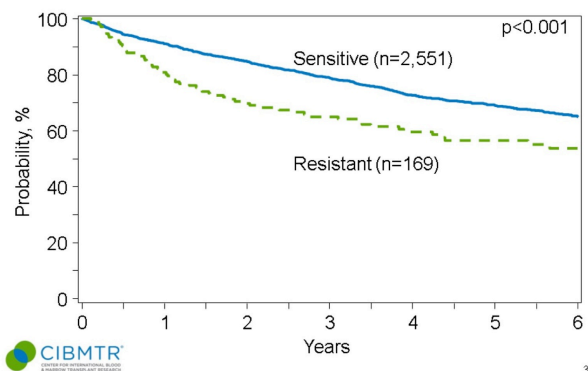
35

Survival after Autologous HCT for Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), 2004-2014



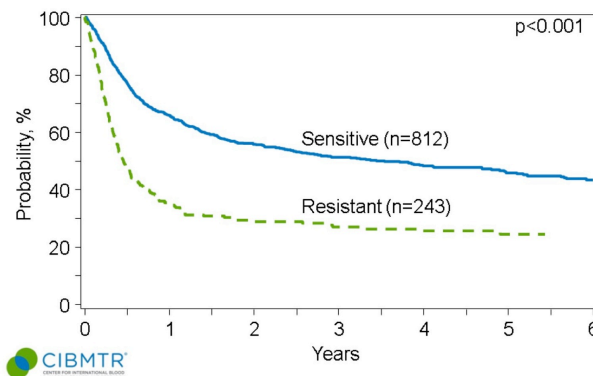
39

Survival after Autologous HCT for Follicular Lymphoma, 2004-2014



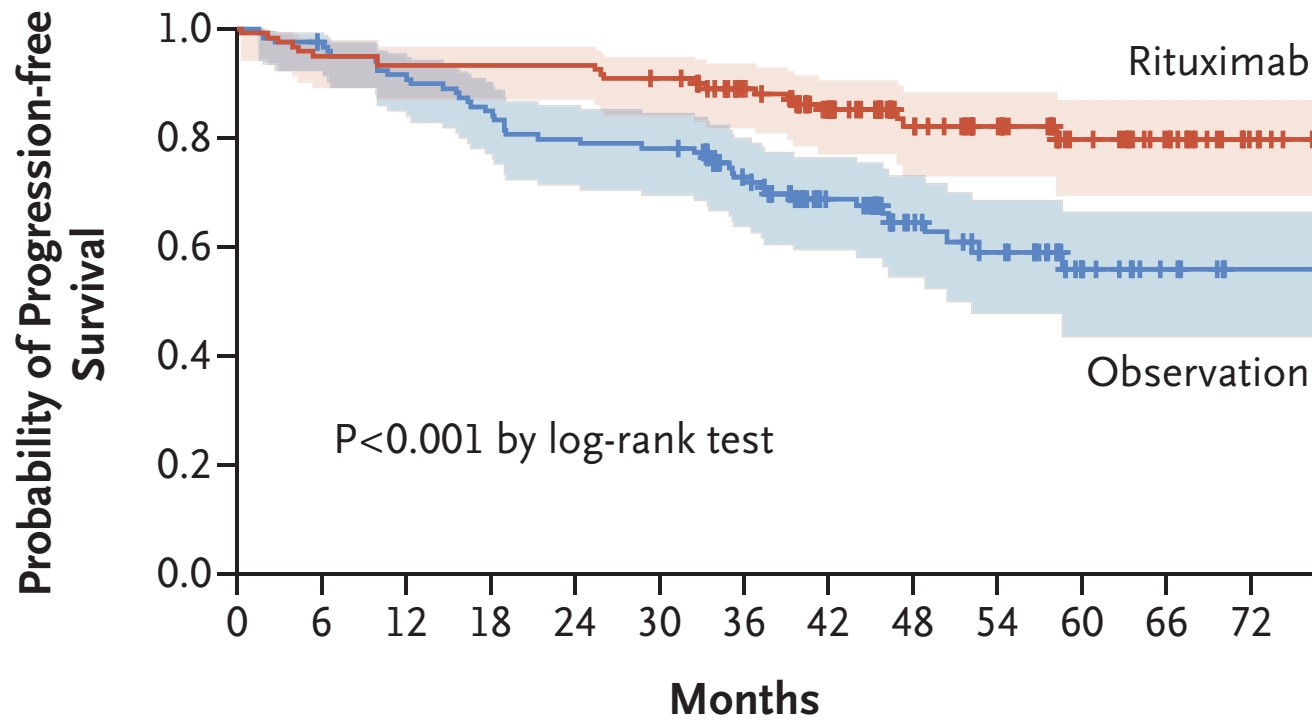
37

Survival after HLA-Matched Sibling HCT for Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), 2004-2014

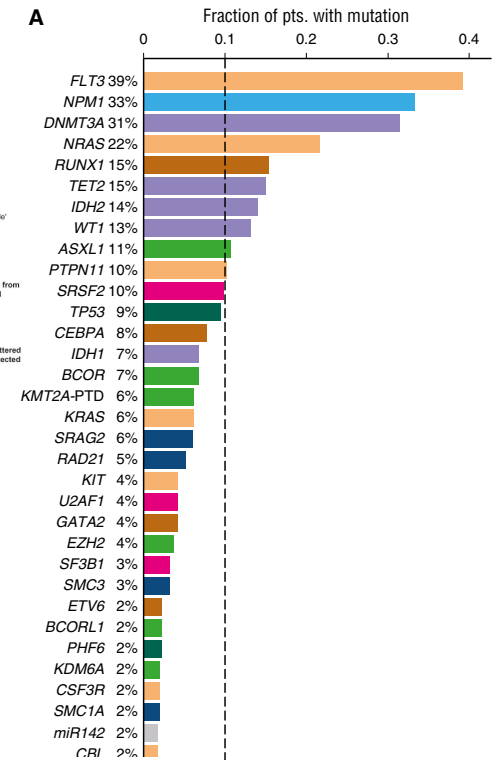
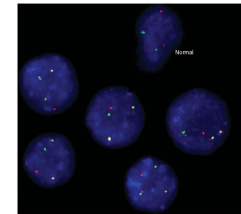
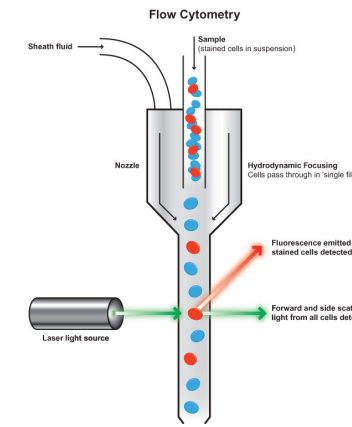
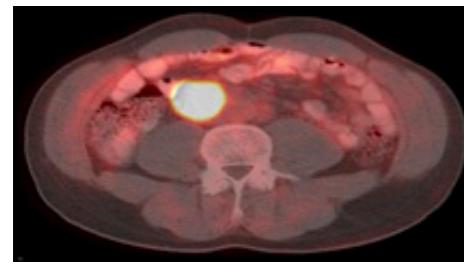
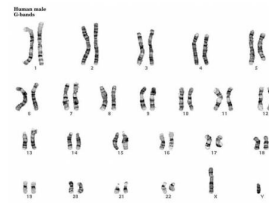
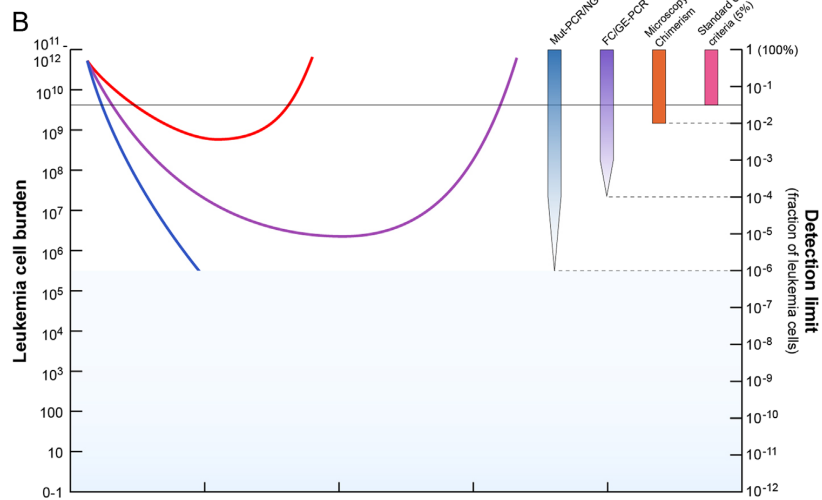
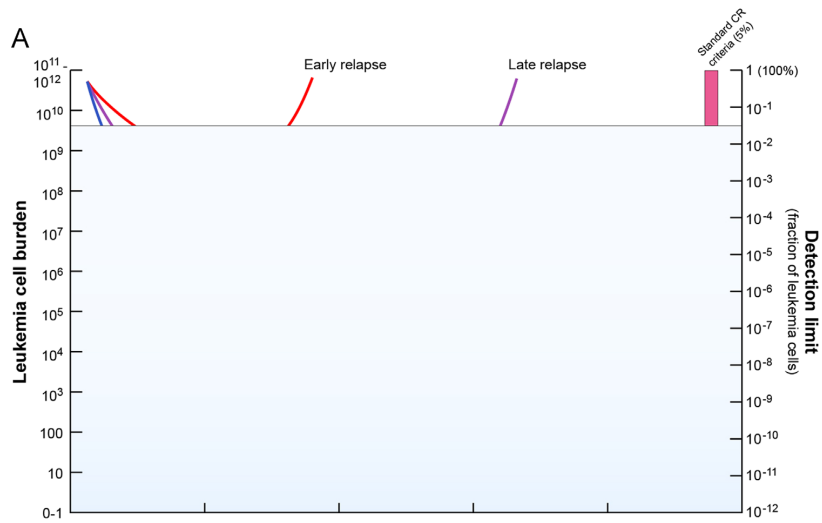


40

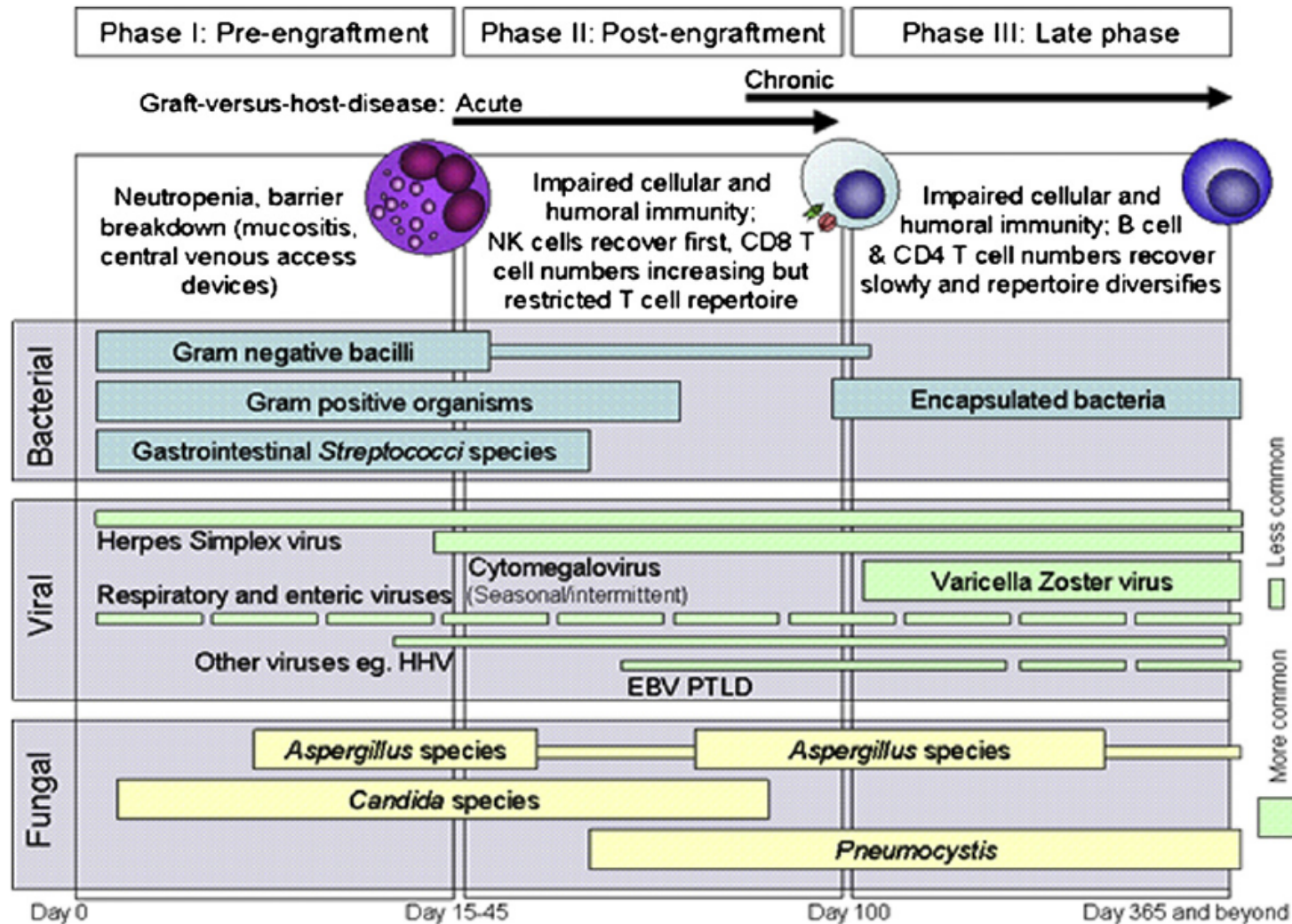
Erhaltungstherapie nach Blutstammzelltransplantation Beispiel MCL: Rituximab alle 2 Monate für 3 Jahre



Grundkrankheit: Hinweise für (minimal messbare) Restkrankheit (MRD)?



Immunsystem: Infekte und Impfungen



Wiedererstarben des Immunsystems: Immunrekonstitution

Immunrekonstitution und Wiedererlangung von Immunkompetenz individuell stark variabel

- Je schwächer das Immunsystem, desto geringer sind seine Signale (Fieber, Schmerzen)
- Infektprophylaxen (Nopil/Bactrim, Valtrex, evtl. Noxafil oder Diflucan)
- Notfallantibiotikum („pill in the pocket“)
- Evtl. Immunglobuline IVIG
- Impfungen

Nach autolog:

- Abhängig von Vorbehandlung, Transplantation und Erhaltungstherapie (Rituximab, ATG)
- Seltener langdauernde (>12 Monate) verminderte Immunzellen (T-Zellen) oder fehlende Antikörper möglich

Nach allogene:

- Impfgedächtnis geht verloren
- Immunantwort auf Impfung abhängig von Zeit nach Transplantation, Immunsuppression, GvHD, Rituximab etc.

Impfungen nach Transplantation

Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen
Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) Stand April 2012, (angepasst Januar 2014)

für alle Patienten empfohlen

- Diphtherie
- Tetanus
- Pertussis
- Poliomyelitis
- Haemophilus influenzae Typ B
- Hepatitis B
- Pneumokokken
- Grippe/Influenza

Fakultativ empfohlen

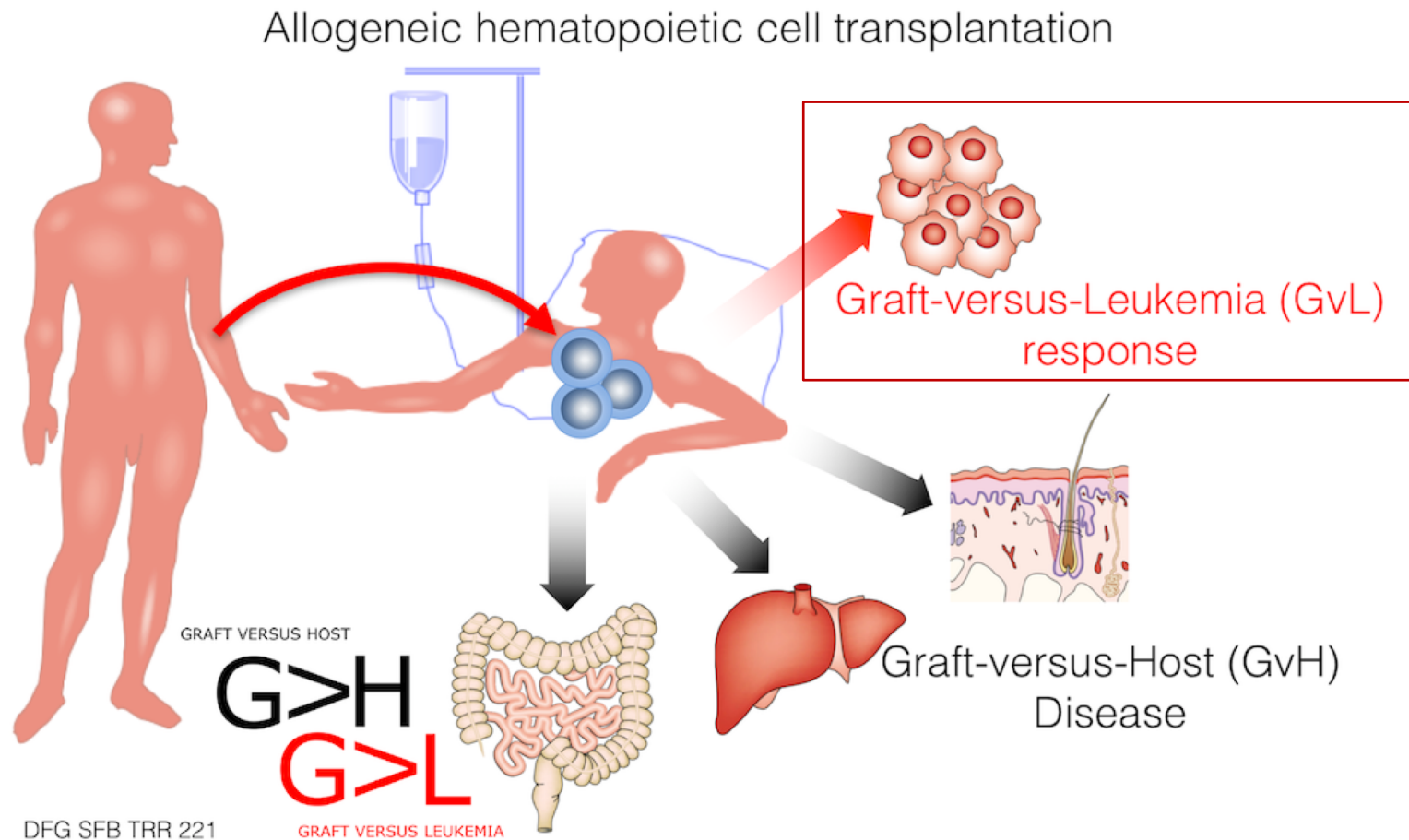
- Meningokokken Konjugat (Reisen, Schule, Asplenie)
- Hepatitis A (je nach Arbeit und Reisen)
- HPV: gemäss Empfehlungen Impfplan
- Gelbfieber: Lebendimpfung
- Tollwut (je nach Arbeit und Reisen)
- FSME
- Japanische Enzephalitis (Reisen)
- Typhoid (i.m. keine Lebendimpfstoffe!): ja, bei Reisen
- Varizellen/Zoster

Nach autologer Transplantation Immunitätsverlust variabel

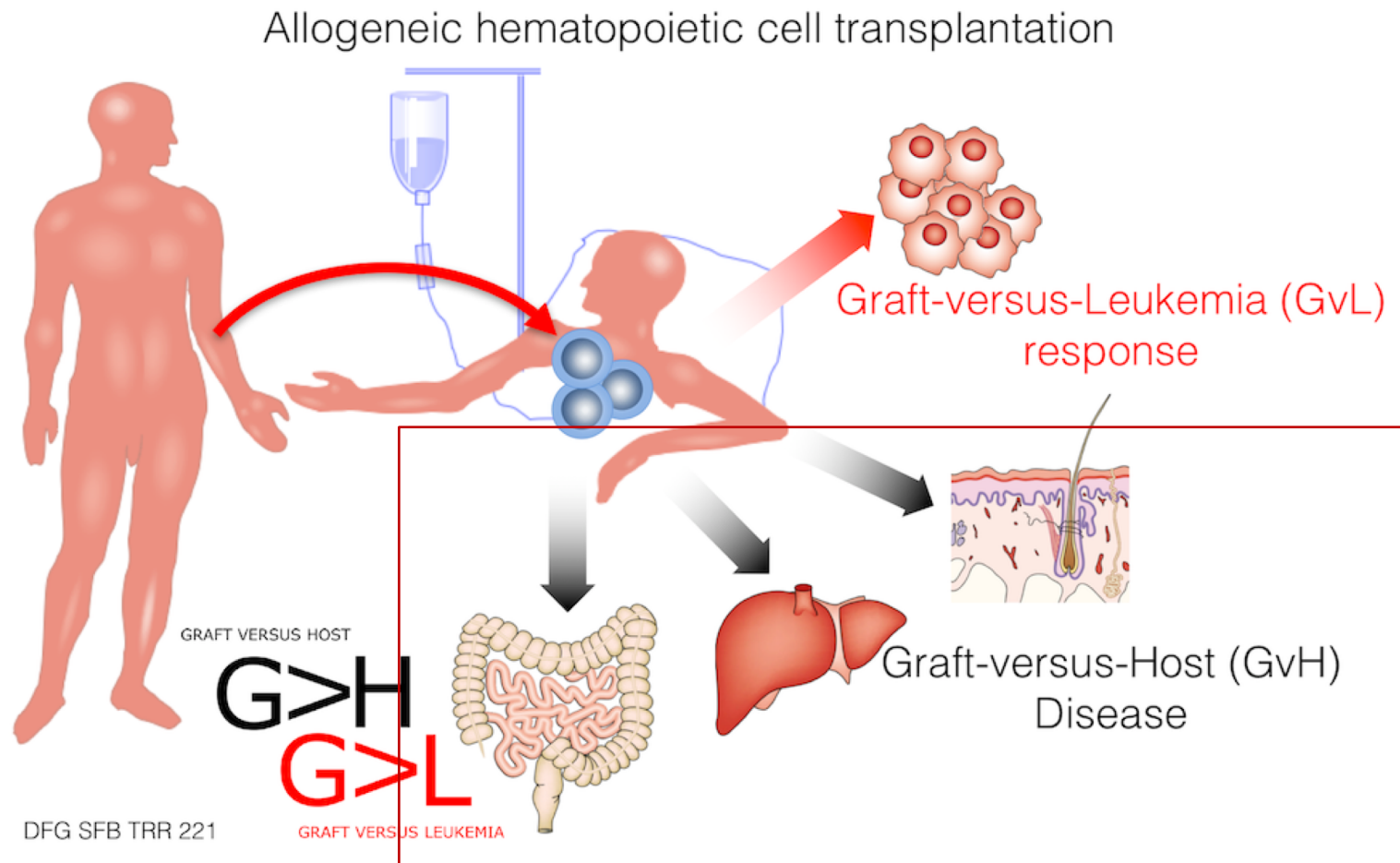
2 Strategien:

- Gleicher Impfplan wie nach allogener Transplantation
- Individueller Plan, abhängig von Immunität vor Transplantation und negativer Serokonversion, Anzahl Revakzinierungen abhängig von Antikörpertiter

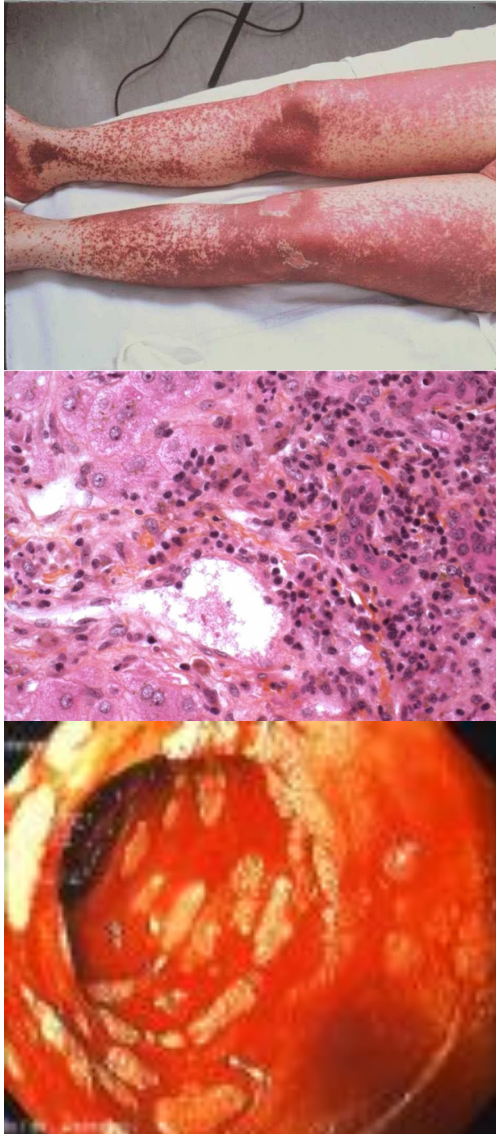
Nach allogener Transplantation: Graft-versus-Tumor Effekt, Graft-versus-Host Krankheit (GvHD)



Nach allogener Transplantation: Graft-versus-Tumor Effekt, Graft-versus-Host Krankheit (GvHD)



Nach allogener Transplantation: Graft-versus-Host Krankheit (GvHD)
 akut chronisch



Dry eyes

Oral lesions

Nail dystrophy

Skin sclerosis

Deep sclerosis

Autoantibodies

M-skeletal

Infections

Endocrine

Metabolism

Nutrition

Pain

Quality of life

Disability

Bronchiolitis obliterans

Loss of bile ducts

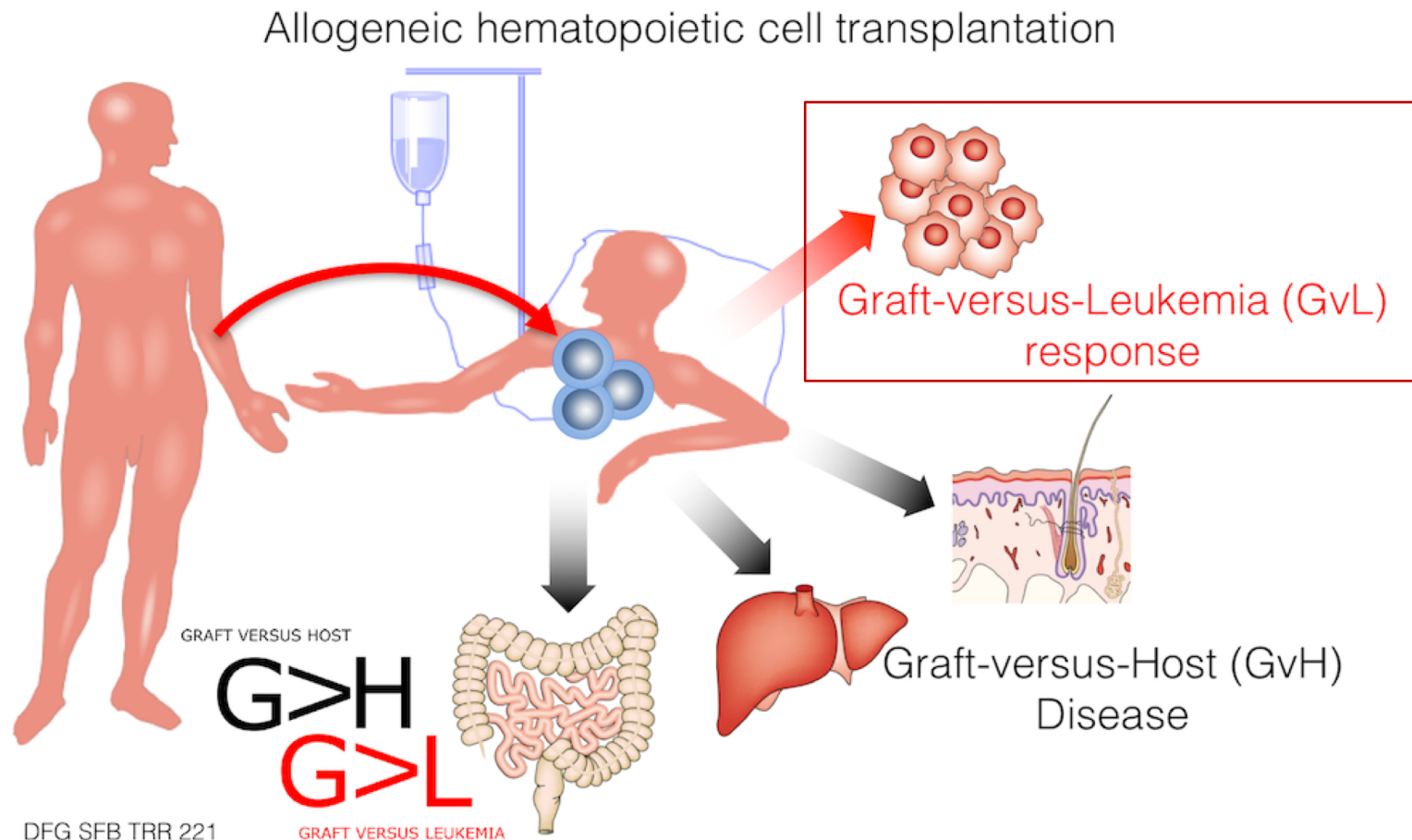
Fasciitis

Skin ulcers

Spectrum of manifestations In cGVHD

- 50% Incidence
- 15% Life Threatening

Nach allogener Transplantation: Graft-versus-Tumor Effekt, Graft-versus-Host Krankheit (GvHD)



- CAR-T
- Checkpoint-Inhibitoren
- Bispezifische Antikörper

Fokus Spätfolgen nach Transplantation

Neuropsychologische Effekte

- Depressionen/Ängste
- Gedächtnis
- Cancer-related fatigue Syndrom

Lunge

- BO
- Lungenentzündungen
- Veränderungen Lungenstrombahn

Nierenfunktion

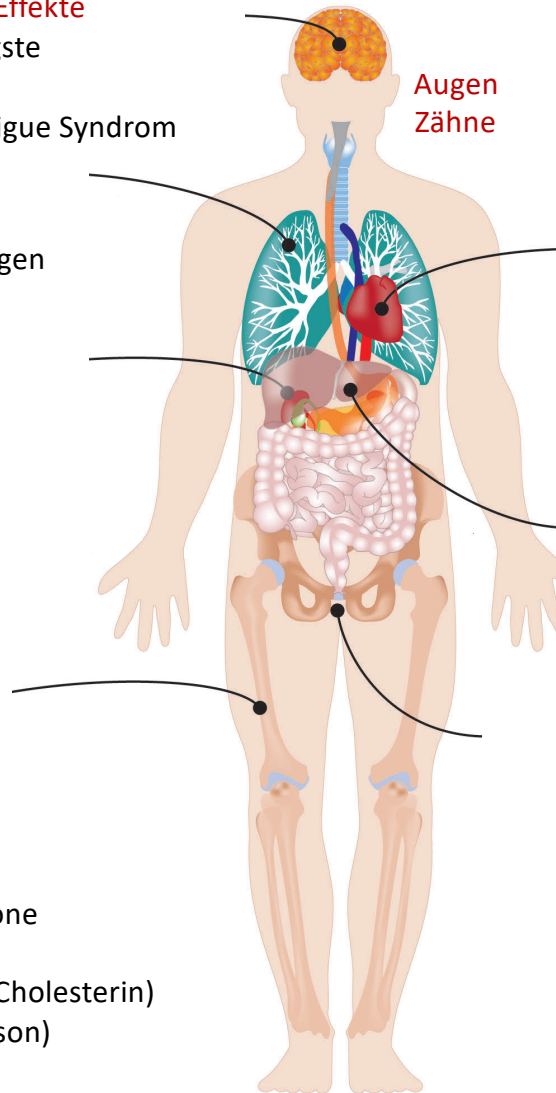
Ernährung/Verdauung

Eisenüberladung

**Knochenschwund/
Osteoporose
avaskuläre Nekrose**

Hormone

- Schilddrüse
- Geschlechtshormone
- Diabetes
- Fettstoffwechsel (Cholesterin)
- Nebenniere (Kortison)



Zweittumoren

- Haut
- Mund
- Brust
- Schilddrüse
- Lunge, andere

Herz/Kreislauf

- Herzkranzgefäße
- Herzmuskelschwäche
- Klappendefekte
- Hoher Blutdruck

Leberkrankheiten

- Gelbsucht (Hepatitis)
- Leberzirrhose

Keimdrüsen (Gonaden)/Fruchtbarkeit

- Eierstöcke
- Hoden

Infekte

- Bakterien
- Viren
- Pilze

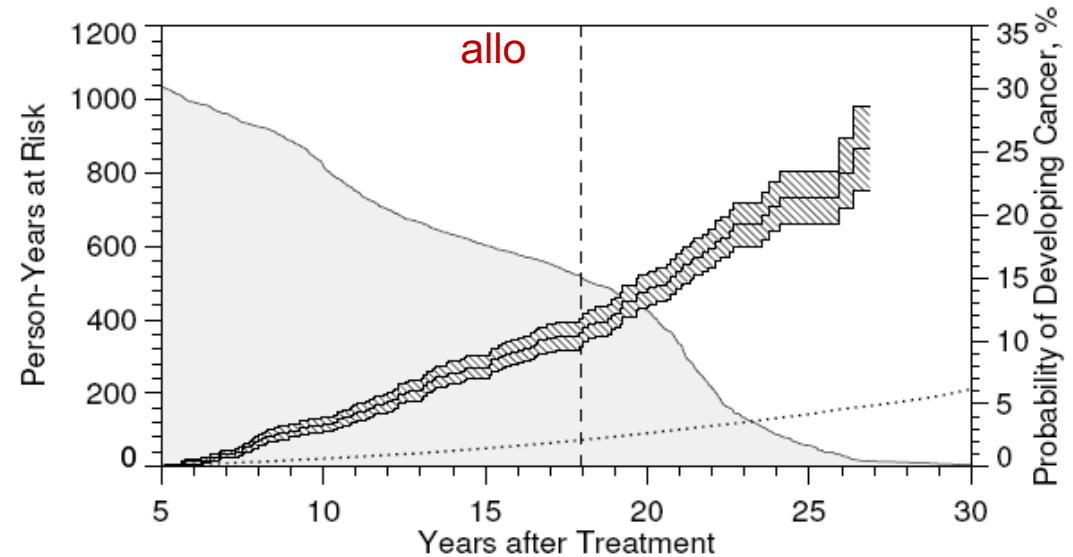
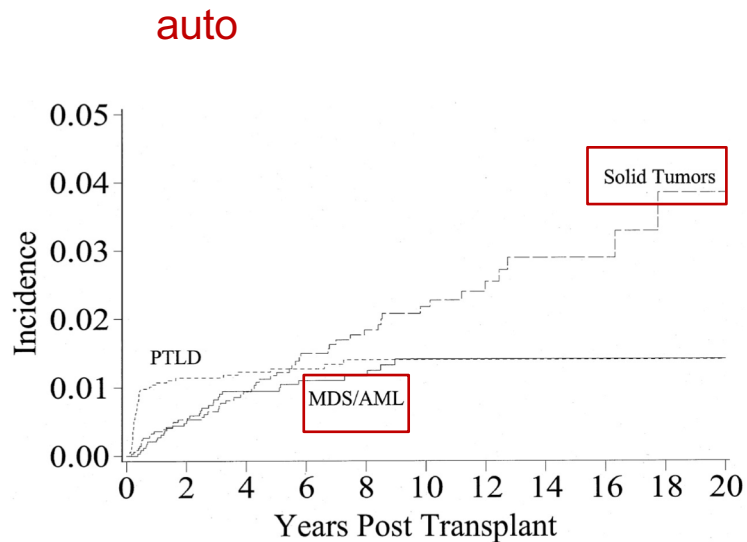
Impfschutz

Re-Integration

- Arbeit
- Familie
- Freunde
- Hobby

Bewegung Sport

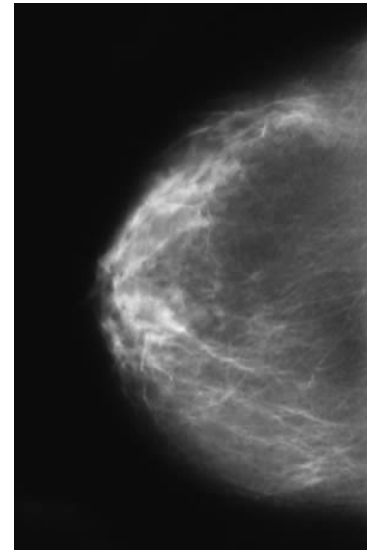
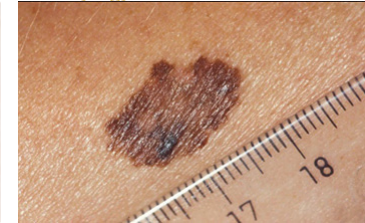
Vorsorge Zweittumoren



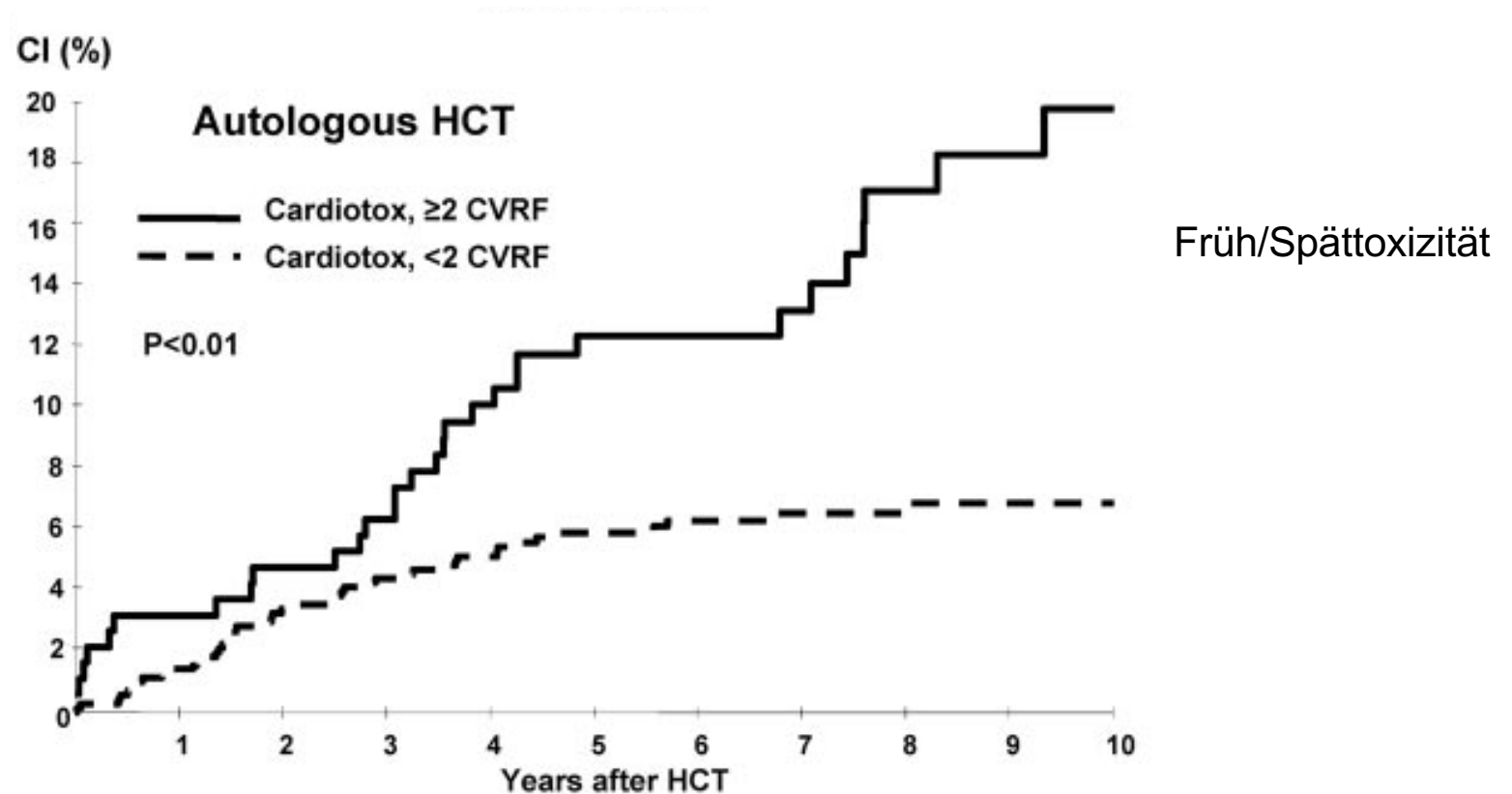
- Risiko für solide Zweittumoren nach allogener Transplantation 2-3x höher wie in Normalbevölkerung
- Risiko für Zweittumoren nach autologer Transplantation höher wie in Normalbevölkerung aber insgesamt geringer (hämatologisch, Haut); vergleichbar mit Risiken ohne autologe Transplantation
- Zunahme auch > 10J nach Transplantation
- Sehr viele verschiedene Tumorarten beschrieben
- Risikofaktoren für einzelne Tumorarten
 - Bestrahlung: Brust, Schilddrüse
 - Busulfan + Rauchen: Lunge (allo)
 - Gesamtdosis von Chemotherapie (sog. Alkylantien) und Bestrahlung
 - Allo: Chronische GVHD: Schleimhäute, Dauer und Intensität der Immunsuppression
 - Familiäre Belastung

Rizzo DJ et al. Blood 2009; Kolb HJ et al. Ann Intern Med 1999 und update 2007 ((noch) nicht publiziert); Bilton IA, BMT 2014;49:691, Baker KS et al. JCO 2003

Vorsorge



Herz-Kreislaufkrankungen nach autologer Transplantation (US-Daten) (Herzinfarkt, symptomat. KHK >50%, Herzmuskelschwäche, Hirnschlag)



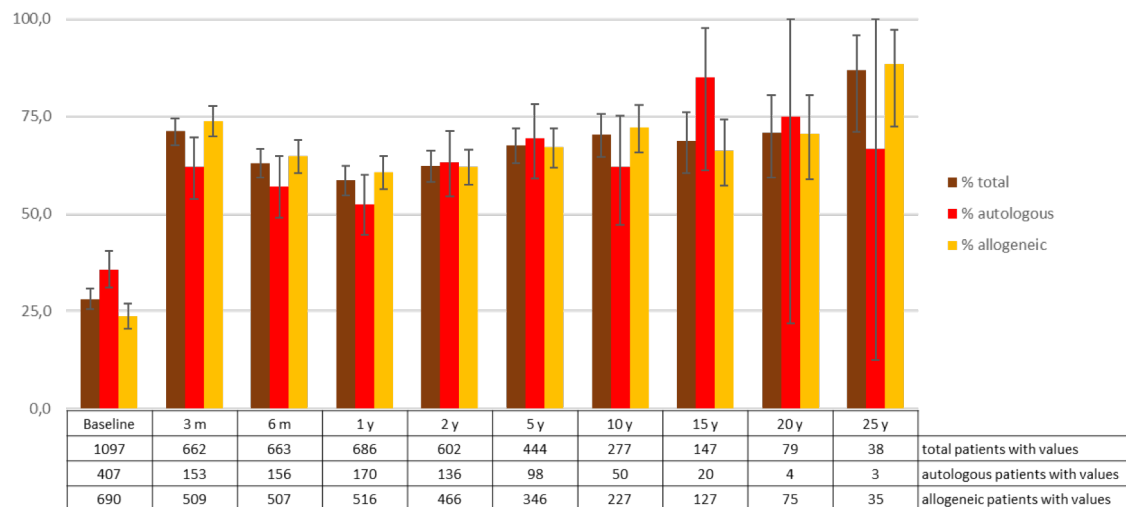
Cardiotox: Anthrazykline (Chemotherapeutikum), Bestrahlung im Bereich Brustkorb → Therapie
CVRF: Bluthochdruck, Zucker, erhöhtes Cholesterin → auch nach Therapie beeinflussbar

Vorsorge Herz- und Gefäßkrankheiten

Risikofaktoren:

- Vortherapien: Chemotherapien (kumulative Dosis), Bestrahlung (Brustbereich, Halsbereich)
- allo: GvHD und aktuelle Therapie
- Familiäre Belastung?
- Kontrolle und Behandlung von hohem Blutdruck
- Kontrolle und evtl. Behandlung von zu hohem Cholesterin
- Kontrolle und evtl. Behandlung von zu hohem Blutzucker
- Weitere Risikofaktoren:
 - Nikotin (USB: zwischen 10-20% aktive Raucher)

Therapie: mindestens so wie Allgemeinbevölkerung, intensiver?

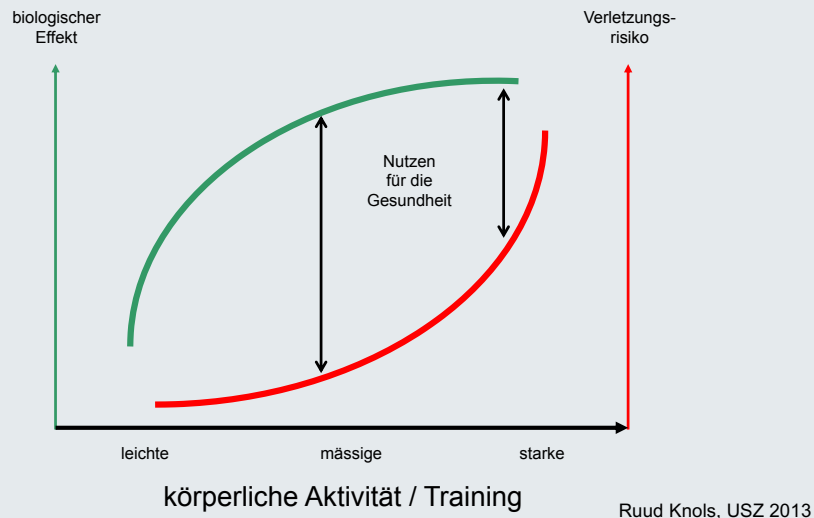


Premstaller M et al. J Clin Lipidol 2018

Wenn das Denken schwer fällt

- Abnehmende kognitive Fähigkeiten („Wahrnehmen und Erkennen“), Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwächen - auch ohne Veränderungen in Bildgebungen
 - Neurokognitive Langzeit-Defizite bei 10 - >40% (25% mild, 15% schwerer)
 - Spätfolge nach ZNS-Befall, Infekten, Medikamenten oder Bestrahlung
 - DD: gestörter Hormonhaushalt, Cancer-related fatigue syndrome, Chronic Fatigue Syndrom
 - Hohe Rate an Depressionen: Pat und Angehörige mit Problemen im Alltag und Beziehung
 - Sehr relevant, aber z.T. schwierig zu entdecken
 - Verbesserungen der Fähigkeiten über mindestens die ersten 5 Jahre nach Transplantation möglich
 - Interventionen:
 - Bisher keine erfolgreiche Prävention oder direkte Verbesserung möglich
 - Kompensatorische Verhaltensstrategien hilfreich (Coach)
 - Stimulierende Psychopharmaka evtl. hilfreich?
- Selbstbeobachtung, Fremdbeobachtung, (Neuro-)psychologische Beurteilung und Unterstützung

Effekte des körperliches Trainings



- Ziele setzen
- Bewegung in den Alltag einbauen und planen
- Verbündete
- Strategien für jedes Wetter und jede Jahreszeit
- Spass!
- Veränderungen brauchen Zeit
- Wenig bringt schon viel, je häufiger desto besser
- Zielsetzungen regelmässig überprüfen





Therapeuten und Trainer: Motivation und Anleitung



hilfreich:

Heimtrainingsprogramme

- Trainingstagebuch: Art der Uebung, Dauer, Befinden vorher, Befinden nachher, Bemerkungen
- Abwechslung!
- evtl. Fotodokumentation

Reha-/Sportgruppen

Fitnessstudio betreut durch qualifiziertes therapeutisches Personal

Entspannung und Belohnung

Rauch-Stopp

Ernährung

Beratung: Kostenträger, Behindertenrecht

was trainieren?

Früh nach Transplantation

- Kurzfristige individuelle Programme abhängig von Komplikationen und Infektgefahr/Immunsuppression (Hygiene!)

später

- Ausdauer
- Kraft
- Koordination

Take home message

- Mittels autologer oder allogener Blutstammzelltransplantation lassen sich Krankheiten heilen
- Die Anzahl Langzeitüberlebender nimmt in der CH jährlich zu
- Der Gesundheitszustand und die soziale Integration nach Transplantation sind bei der Mehrheit der Patienten > 5 Jahre nach Transplantation gut
- Transplantation und Vorgeschichte sind Tatsachen – Prävention und Behandlung von Spät komplikationen gewinnen an Bedeutung
- Vorsorgeuntersuchungen und frühzeitige Behandlung tragen dazu bei Spätfolgen zu verhindern oder zu minimieren und Gesundheit und Lebensqualität zu verbessern
- Selbstuntersuchungen und solider Lebenswandel sind ein wichtiger Beitrag
- Der Fokus der Nachsorge ändert sich mit zunehmendem Abstand zur Transplantation
- Die Nachsorge ist ein Teamwork zwischen verschiedenen Spezialitäten und Ihnen und Ihren Angehörigen

SEIT WANN HABEN SIE
DIESE BESCHWERDEN?



SEITDEM ICH
DEN BEIPACK-
ZEITTEL GELE-
SEN HABE!

SEITDEM ICH
DIESE BESCHWERDEN
HABE!

