

GRAFT-VERSUS-HOST ZIEKTE

advies voor verpleegkundige zorg bij patiënten
na een allogene stamceltransplantatie

Special Interest Group
Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen
V&VN Oncologie
In samenwerking met de HOVON werkgroep stamceltransplantatie

v&vn

Beroepsvereniging van zorgprofessionals

Oncologie

SIG
Nederlandse
Stamceltransplantatie
verpleegkundigen





VU medisch centrum



Deze uitgave is tot stand gekomen met steun van Novartis en Stichting VU Steunfonds Hematologie

GRAFT-VERSUS-HOST ZIEKTE

**advies voor verpleegkundige zorg
bij patiënten na een allogene
stamceltransplantatie**

Special Interest Group

Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen

V&VN Oncologie

In samenwerking met de HOVON
werkgroep stamceltransplantatie

Colofon

Graft-versus-Host ziekte, advies voor verpleegkundige zorg na een allogene stamceltransplantatie

ISBN 978-90-803886-2-8

Eindredactie
Marieke Schoordijk

Grafische vormgeving
Rob Jonkers

Druk
Nederlof repro, Dordrecht

Oplage
1500 exemplaren

© 2007

Special Interest Group Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland - Oncologie (V&VN - Oncologie)
www.oncologie.venvn.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend met bronvermelding.

De Special Interest Group Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen (SIG NSV) is een landelijk samenwerkingsverband met vertegenwoordiging vanuit alle Nederlandse stamceltransplantatiecentra. De SIG NSV heeft tot doel zorgverleners te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Tevens heeft zij voorlichtingsmateriaal ontwikkeld voor stamceldonoren.

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), In deze stichting zitten vertegenwoordigers van alle transplantatie centra in Nederland.

Zij stellen zich als doel de optimale behandeling van volwassen patiënten met hematologische kwaadaardige ziekten te bevorderen. Voor meer informatie over de HOVON, zie www.hovon.nl

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep 'Graft-versus-Host ziekte' bestaat uit de volgende leden:

- Mw L.D. Cornelissen, hematologie verpleegkundige, VU medisch centrum, Amsterdam
- Mw R.M. Janssen, hematologie verpleegkundige Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mw M.C.M. van der Lans, teamleider hematologie, Erasmus Medisch Centrum Daniël den Hoed oncologische centrum, Rotterdam
- Mw J. Lucassen, transplantatiecoördinator hematologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mw J. Schilstra, hematologie verpleegkundige, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw M.C.E. Schoordijk, transplantatiecoördinator hematologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Mw N.M. Vreeke, hematologie verpleegkundige, Master Advanced Nursing Practice, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Met dank aan de onderstaande hematologen die dit advies hebben nagekeken op medische correctheid:

- Dr P. van dem Borne, internist-hematoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw dr N. Blijlevens, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Prof. dr J.J. Cornelissen, internist-hematoloog, HOVON werkgroep stamceltransplantatie, Erasmus Medisch Centrum Daniël den Hoed oncologische centrum, Rotterdam
- Prof. dr P.C. Huijgens, internist-hematoloog, adviseur SIG NSV, VU medisch centrum, Amsterdam
- Drs J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, HOVON werkgroep stamceltransplantatie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr J. v.d. Lelie, internist-hematoloog, HOVON werkgroep stamceltransplantatie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr A. Schattenberg, internist-hematoloog, HOVON werkgroep tamceltransplantatie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr L.F. Verdonck, internist-hematoloog, HOVON werkgroep stamceltransplantatie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Met dank voor taalkundig advies aan:

Dhr J.B. Wever, hematologie verpleegkundige VU medisch centrum, Amsterdam

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep

1. Inleiding
 - 1.1 Aanleiding
 - 1.2 Actualisering
 - 1.3 Gebruikers
 - 1.4 Doelstelling
 - 1.5 Opzet
2. Begripsverheldering
 - 2.2 Gebruikte afkortingen
3. Diagnose en klinisch beeld Graft-versus-Host ziekte
 - 3.1.1 Definitie acute Graft-versus-Host ziekte
 - 3.1.2 Definitie chronische Graft-versus-Host ziekte
 - 3.2.1 Pathofysiologie acute Graft-versus-Host ziekte
 - 3.2.2 Pathofysiologie chronische Graft-versus-Host ziekte
 - 3.3.1 Classificatie en gradering van acute Graft-versus-Host ziekte
 - 3.3.3 Classificatie en gradering van chronische Graft-versus-Host ziekte
 - 3.4 Risicofactoren
 - 3.5 Diagnose
 - 3.6 Preventie en behandeling
 - 3.7.1 Prognose acute Graft-versus-Host ziekte
 - 3.7.2 Prognose chronische Graft-versus-Host ziekte
 - 3.8 Verpleegkundige interventies
 - 3.9 Kwaliteit van leven
4. Zorgvragen
 - 4.1.1 De huid bij acute Graft-versus-Host ziekte
 - 4.1.2 De huid en aanverwante structuren bij chronisch Graft-versus-Host ziekte
 - 4.2 Spieren en gewrichten
 - 4.3 De ogen bij chronische Graft-versus-Host ziekte
 - 4.4.1 Tractus digestivus bij acute Graft-versus-Host ziekte
 - 4.4.2 Tractus digestivus bij chronische Graft-versus-Host ziekte
 - 4.5 De mond
 - 4.6 De lever
 - 4.7 Tractus urogenitalis en seksualiteit
 - 4.8 Tractus respiratorius
 - 4.9 Sereus vocht in pleura, peritoneum of pericard
 - 4.10 Centraal zenuwstelsel
5. Secundaire bijwerkingen
6. Literatuur

Bijlagen:

- I Meetinstrument Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
Scoringslijst voor GVHD huid
- II Meetinstrument VU medisch centrum, Amsterdam
Graft-versus- Hostreactie huid en ontlasting
- III Meetinstrument Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Observatielijst Graft-versus-Host Disease van de darmen

1. Inleiding

Eén van de behandelmodaliteiten voor patiënten met een hemato-oncologische aandoening is een allogene stamceltransplantatie (SCT). Bij een allogene SCT worden donorstamcellen geïnfundeed nadat de patiënt is voorbehandeld met chemotherapie, eventueel in combinatie met radiotherapie, die voldoende immunosuppressie te weeg brengt om het transplantaat te laten aanslaan.

Na een allogene SCT kunnen de donorcellen, vooral de T-lymfocyten, het lichaam van de patiënt als niet-eigen herkennen en als gevolg daarvan kan een reactie ontstaan gericht tegen de weefsels van een patiënt. Dit noemt men Graft-versus-Host ziekte (GVHZ) ofwel transplantaat tegen gastheer/ontvanger ziekte. GVHZ kan een levensbedreigende complicatie zijn na een allogene SCT en kent zowel een acute als een chronische vorm. De laatste 10 jaar is de nadruk van de conditionering vooral komen te liggen op het immunologische effect van de transplantatie en minder op de uitroeiing van de ziekte van de ontvanger door de hooggedoseerde chemotherapie, eventueel in combinatie met radiotherapie. Het gebruik van Donor Lymfocyten Infusie (DLI), de Reduced Intensity Stem cell Transplantation (RIST) en de niet-myeloablatieve (NMA) SCT is hier een uitvloeisel van. Aangezien de transplantaten bij een niet-myeloablatieve transplantatie meestal nog alle T-cellen bevatten kan het aantal gevallen van GVHZ toenemen. Voor de leesbaarheid zal in dit advies de term NMA SCT worden gehanteerd.

De Special Interest Group Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen (SIG NSV) V&VN-Oncologie heeft informatie ontwikkeld, die verpleegkundigen in staat stelt om verpleegkundige zorg te verlenen aan patiënten met GVHZ. Dit advies is ontwikkeld op basis van literatuuronderzoek en praktijkervaring en vervangt de verpleegkundige richtlijn acute GVHZ uit 2004. In het huidige document worden zowel zorgvragen bij acute GVHZ als chronische GVHZ beschreven.

1.1 Aanleiding

De keuze voor een advies 'Graft-versus-Host ziekte' voor patiënten met een hemato-oncologische aandoening heeft velerlei redenen.

Door de ontwikkelingen en nieuwe inzichten in de behandeling van hematologische maligniteiten, zullen meer patiënten een allogene SCT ondergaan. Allogene SCT kan voor een patiënt met een hemato-oncologische aandoening de eerste keuze zijn, nadat de patiënt intensieve chemotherapie als voorbehandeling heeft gehad. Naast het anti-tumor effect bij een myeloablatieve conditionering voorafgaand aan de allogene SCT, is ook een anti-tumor effect te verwachten door het opruimen van de maligne cellen door de T-lymfocyten van de donor; het Graft versus Tumor (GvT) effect. Dit GvT effect middels allogene SCT kan ook het primaire doel van de behandeling zijn, waarbij een milde, niet-myeloablatieve conditionering volstaat. In beide gevallen bestaat er risico op GVHZ. GVHZ kan ernstige symptomen veroorzaken, maar levert ook de belangrijkste bijdrage aan het curatieve effect van de behandeling en het voorkomen van een recidief van de ziekte (Petersen en al., 2003).

Gezien de zwaarte van een myeloablatieve conditionering, is het aantal patiënten dat hiervoor in aanmerking komt beperkt. Door het gebruik van NMA SCT is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een allogene SCT sterk aan het toenemen. Belangrijke ontwikkelingen van de laatste jaren zijn onder meer:

- toename van het aantal allogene SCT door verruiming van de indicaties met een familiedonor of Matched Unrelated Donor/Voluntary Unrelated Donor (MUD/VUD);
- klinisch wetenschappelijk onderzoek naar de rol van NMA SCT;
- de toepassing van donor lymfocyten infusies (DLI);
- manipulatie van het aantal, type en de activiteit van T-lymfocyten in het transplantaat;
- beter kunnen voorspellen van het optreden van GVHZ door middel van donorselectie en patiëntkenmerken.

Bij de NMA SCT richt men zich op immunologische anti-tumor werking, de conditionering is mild en de directe transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) lager, in vergelijking met de myeloablatieve methode van conditionering. Hierdoor komen ook oudere patiënten (tot 75 jaar) in aanmerking voor een allogene SCT. Onderzoek heeft uitgewezen dat een hoge dosering chemotherapie en/of radiotherapie niet persé nodig is om tumorcellen uit te roeien en donorstamcellen goed te laten functioneren (engraftment). Weliswaar gaat een NMA SCT gepaard met minder directe toxiciteit door de conditionering, maar andere factoren die TRM bepalen, zoals de GVHZ en virusactivatie, zijn waarschijnlijk identiek aan de myeloablatieve SCT (Champlin et al., 2000; Barret & Childs, 2000). Bovendien krijgen ouderen patiënten vaker GVHZ. Ook en met name bij NMA SCT kan het noodzakelijk zijn om een aantal malen DLI's toe te dienen, met risico op het krijgen van GVHZ.

De laatste jaren wordt bij allogene transplanteren steeds meer gebruik gemaakt van perifere bloedstamcellen in plaats van stamcellen gewonnen uit het beenmerg. De collectie van stamcellen uit perifere bloed is eenvoudiger dan afname uit beenmerg, er is een sneller hematopoëtisch herstel en het is goedkoper (Cutler et al., 2001). Het is gebleken, dat chronische GVHZ meer voorkomt bij allogene perifere bloed SCT (PBSCT) mogelijk doordat het transplantaat meer T-lymfocyten bevat. Afhankelijk van het transplantatiecentrum en het behandelprotocol wordt gebruik gemaakt van een volledig stamceltransplantaat of van een partieel T-cel gedepleteerd transplantaat, waarbij slechts een beperkt aantal T-lymfocyten in het transplantaat achterblijft. Hierdoor wordt het risico op GVHZ verminderd, maar neemt het risico op recidief van de oorspronkelijke ziekte toe. Ook zijn er ontwikkelingen gaande in het transplanteren met stamcellen verkregen uit navelstrengbloed.

Verpleegkundigen in de stamceltransplantatiecentra worden door deze medische ontwikkelingen in toenemende mate geconfronteerd met acute en/of chronische GVHZ. De verpleegkundige heeft een belangrijke rol in de vroegtijdige signalering, behandeling en begeleiding van deze patiënten en hun naasten. Daarom is het van belang dat de verpleegkundige naast kennis van GVHZ tijdig adequate interventies weet toe te passen. De zorg voor patiënten met (chronische) GVHZ vereist een multidisciplinair team, medewerking van de patiënt en naasten en regelmatige controle in een gespecialiseerd transplantatiecentrum (Vogelsang & Higman, 2004). Het team richt zich niet alleen op de specifieke medische behandeling van GVHZ maar ook op revalidatie en herstel in de maatschappij, voeding en psychosociale problemen (Jacobsohn et al, 2001).

1.2 Actualisering

Behandeling, inzichten en zorg aan patiënten zijn aan veranderende inzichten onderhevig, waardoor ook dit verpleegkundige advies steeds bijgesteld zal moeten worden. Driejaarlijks actualiseert de SIG NSV het advies. Voor het bijstellen en de verdere ontwikkeling van het advies worden uw opmerkingen en aanvullingen op prijs gesteld.

Onder vermelding van paginanummers en/of tekstfragment waar u opmerkingen over heeft kunt u een e-mail sturen naar mce.schoordijk@vumc.nl of nvreeke@umcutrecht.nl.

1.3 Gebruikers

Dit advies is geschreven voor alle betrokken hulpverleners die zorg verlenen aan volwassen patiënten met een hemato-oncologische aandoening, die na een allogene SCT of na DLI een acute en/of chronische vorm van GVHZ ontwikkelen. Het advies behandelt vooral de verpleegkundige aspecten van GVHZ.

1.4 Doelstelling

Het verpleegkundige advies beoogt een leidraad te zijn ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering ten aanzien van signaleren en behandelen van patiënten met (verdenking) op GVHZ. Het stelt de verpleegkundige in staat op adequate wijze zorg te bieden aan patiënten met GVHZ. De verpleegkundige is daarbij in staat om:

- De verpleegkundige zorgvraag (probleem) van GVHZ te omschrijven.
- De etiologie (oorzaak) van GVHZ te benoemen.
- De symptomen van GVHZ te herkennen, te observeren en te benoemen.
- De interventies betreffende GVHZ te benoemen en toe te passen.
- Factoren die een rol spelen bij het voorspellen van GVHZ te benoemen.
- De patiënt en zijn naasten te informeren, instrueren en begeleiden.

1.5 Opzet

In dit advies is gestreefd naar een uniforme opzet en uitwerking van klinische manifestaties van acute en chronische GVHZ. Wanneer de problematiek van acute en chronische GVHZ in één orgaan overeenkomstig is, heeft de werkgroep dit samengevoegd tot één zorgvraag. De zorgvragen zijn geformuleerd op basis van literatuur en praktijkervaring.

De zorgvragen zijn opgebouwd volgens de PES structuur (Gordon, 1995). De letters PES staan voor 'Probleem', 'Etiologie' en 'Signs en Symptoms'.

- P van (gezondheids)probleem ofwel de zorgvraag omschrijft helder en beknopt de toestand van de patiënt en verwijst naar klachten en verschijnselen;
- E van etiologie verwijst naar factoren die het probleem veroorzaken;
- S van signs en symptoms verwijst naar de symptomen/kenmerken die voorkomen bij het probleem. De signs zijn de objectieve verschijnselen, ofwel de bevindingen en observaties van de verpleegkundige. De symptoms zijn de subjectieve verschijnselen: de ervaringen en belevingen van de patiënt.

Na het omschrijven van de zorgvraag volgens de PES structuur worden eerst de medische interventies beschreven en vervolgens de verpleegkundige interventies.

Omwille van de leesbaarheid zijn algemene verpleegkundige aandachtsgebieden zoals ondersteuning bij algemeen dagelijks leven (ADL) en psychosociale begeleiding niet in iedere zorgvraag benoemd. Erkenning van problemen door onder andere een luisterend oor, speelt bij alle zorgvragen een rol en is daarom niet bij alle onderdelen vermeld. De inhoud van de zorgvragen geeft de zorgverlener handvatten om de patiënt te informeren over de oorzaak van de klachten, instructies over wanneer en hoe contact opgenomen moet worden en hoe met de klachten omgegaan kan worden om deze te verminderen.

2. Begripsverheldering

In deze paragraaf worden begrippen uitgelegd die in de richtlijn gebruikt worden. Soms is een Engelse benaming toegevoegd zoals door Joint Accreditation Committee of ISCT-EBMT (JACIE) gehanteerd.

Allogeen

Van een ander individu afkomstig (donor):

- Een donor kan verwant zijn, broer, zus of ander familielid.
- Een donor kan onverwant zijn, voluntary unrelated donor (VUD) of matched unrelated donor (MUD). Deze donors worden geworven via één van de wereldwijd opererende stamceldonorbanken.

Autoloog

Van hetzelfde individu afkomstig (patiënt).

Chemotherapie

Behandeling met chemotherapeutica.

Chimerisme

Mate waarin de cellen van patiënt en van de donor naast elkaar voortbestaan:

- Gemengd chimerisme: er is sprake van bloedvorming waarbij de cellen afkomstig zijn van zowel de ontvanger (gastheer/patiënt) als de donor.
- Volledig donor-chimerisme: er is sprake van bloedvorming (of hematopoëse) waarbij de cellen alleen afkomstig zijn van de donor.

Conditionering

Vorbereiding door middel van chemotherapie, immuunsuppressieve medicijnen en eventueel radiotherapie. Een conditionering van een allogene SCT kan myelo-ablatief of niet-myelo-ablatief zijn.

Donor Lymfocyten Infusie

Transfusie van donor T-lymfocyten.

Graft failure

Onvoldoende functioneren van het transplantaat (graft) bij de patiënt (host).

Graft rejectie

Een immunologische reactie van de T-lymfocyten van de patiënt tegen het transplantaat waardoor het transplantaat verdwijnt.

Graft take

Aanslaan van het transplantaat.

Graft-versus-Host ziekte

Een immunologische reactie van de T-lymfocyten van de donor (graft) tegen het lichaam van de ontvanger ofwel de patiënt (host). De donor T-lymfocyten vallen aan en doden de cellen van de ontvanger omdat deze cellen vreemde antigenen dragen (DeMeyer et al, 1997). Deze reactie wordt ook wel 'omgekeerde afstotingsreactie' genoemd (Cutler et al, 2001; Verhoeven & Tol, 2001). Hierbij worden zowel de organen van de patiënt als ook eventueel resterende kankercellen aangevallen. Deze zogenaamde Graft-versus-Host reactie kan ernstige symptomen veroorzaken, maar levert ook de belangrijkste bijdrage aan het curatieve effect van de behandeling en het voorkomen van een recidief van de ziekte (Petersen et al, 2003). De Graft-versus-Host reactie kan verminderd worden door het verwijderen van T-lymfocyten uit het transplantaat, ook wel T-celdepletie genoemd (Verhoeven & Tol, 2001).

Graft versus Tumor

Een immunologische reactie van de T-lymfocyten van de donor tegen de kankercellen (leukemie-, lymfoom-, myeloom- of andere maligne cellen).

Hematopoëtische stamcellen

Jonge stamcellen (voorlopercellen) die neutraal zijn en in staat, zich telkens te vernieuwen en te differentiëren tot alle essentiële bloedcellen (erythrocyten, leukocyten, trombocyten etc.). Haematopoietic progenitor cells.

Humaan Leukocyten Antigeen (HLA)

Systeem van eiwitten (antigenen) op de celmembraan, deels op alle kernhoudende cellen voorkomend ("klasse 1 antigenen"), deels alleen op cellen van het immuunsysteem ("klasse 2 antigenen"). De codes voor deze eiwitten liggen vast in het DNA van het individu en zijn daarmee overerfelijk.

Morbiditeit

Ziektecijfer.

Mortaliteit

Sterftcijfer (uitgedrukt in de verhouding tussen het aantal overleden patiënten en het totale aantal patiënten met een bepaalde ziekte of op een bepaalde manier behandeld).

Myelo-ablatie

Volledige vernietiging van het beenmerg.

Niet-myeloablatieve stamceltransplantatie (NMA SCT)

Het beenmerg wordt niet volledig vernietigd door de conditionering. Is de conditionering intensiever dan bij een NMA SCT, maar minder intensief als bij een myelo ablatieve SCT dan is er sprake van een Reduced Intensity Stem cell Transplantation (RIST) of Reduced Intensity Conditioning (RIC).

Radiotherapie

Behandeling met ioniserende straling.

Recidief

Het opnieuw optreden van de ziekte, nadat deze niet meer aantoonbaar was.

Schirmer's test

Test om traanproductie van de ogen te meten.

Stamceltransplantatie

Het transplanteren van stamcellen afkomstig uit beenmerg, perifere bloed of uit navelstrengbloed.

T-cel depletie

Onttrekken van T-lymfocyten aan het transplantaat.

2.1 Gebruikte afkortingen

aGVHZ:	Acute Graft-versus-Host ziekte
ADL:	Algemene Dagelijkse Lichaamsverzorging
ALAT:	Alanine-aminotransferase (leverfunctietest)
ASAT:	Aspartaat-aminotransferase (leverfunctietest)
BMT:	Beenmergtransplantatie
BO:	Bronchiolitis Obliterans
cGVHZ:	Chronische Graft-versus-Host ziekte
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CMV:	Cytomegalovirus
HLA:	Humaan Leukocyten Antigeen
DLI:	Donor Lymfocyten Infusie
EBV:	Epstein-Barr virus
ECP:	Extracorporeal Photoferese; extracorporele fotoferese
GVHZ:	Graft-versus-Host ziekte
GvL:	Graft-versus-Leukemie
GvT:	Graft-versus-Tumor
JACIE:	Joint Accreditation Committee of ISCT-EBMT
MA:	Myeloablatief
MUD:	Matched Unrelated Donor
NMA:	Niet-myeloablatief
PA:	Pathologische anatomie
PSCT:	Perifere Stamceltransplantatie
RIC:	Reduced Intensity Conditioning
RIST:	Reduced Intensity Stem cell Transplantation
SCT:	Stamceltransplantatie
SIG NSV:	Special Interest Group Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen
TRM:	Transplant Related Mortality; transplantatie gerelateerde mortaliteit
UVB:	Ultraviolet B licht
VAS:	Visual Analogue Scale
VUD:	Volunteer Unrelated Donor
VvOV:	Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen
V&VN- Oncologie:	Verpleegkundigen & Verzorgende Nederland- Oncologie
X-BOZ:	Röntgenfoto- buikoverzicht

3. Diagnose en klinisch beeld

Graft-versus-Host ziekte

3.1.1 Definitie acute Graft-versus-Host ziekte

Acute GVHZ (aGVHZ) treedt op in de eerste drie maanden na de allogene transplantatie. Meestal tussen dag 20 en 50 na de transplantatie, afhankelijk van de hoeveelheid toegevoerde T-cellen en de gebruikte immuunosuppressieve geneesmiddelen. De organen die vooral aangetast worden zijn de huid, het maagdarmkanaal en de lever. Meestal is acute GVHZ het eerst te zien aan de huid, als een fijn vlekkelijke roodheid, die soms gepaard gaat met jeuk, een branderig of pijnlijk gevoel en soms zelfs met blaarvorming. Het meest wordt het gezien op de romp, de handpalmen, voetzolen en oren. GVHZ van het maagdarmkanaal gaat gepaard met diarree, misselijkheid, braken en buikpijn. GVHZ van de lever gaat gepaard met icterus en soms pijn in de bovenbuik. Acute GVHZ kan gepaard gaan met koorts en algehele malaise. De diagnose wordt gesteld door middel van pathologisch onderzoek van biopten, maar is vaak al op het klinisch beeld aannemelijk te maken.

3.1.2 Definitie chronische Graft-versus-Host ziekte

Tot voor kort werd alle GVHZ die na dag 100 optrad chronisch genoemd. Het is vooral na de introductie van niet-myeloablatieve SCT duidelijk geworden dat een deel van de GVHZ die na die tijd optreedt, toch als acute GVHZ beschouwd moet worden (op basis van het klinisch en pathologisch anatomisch beeld (PA)). Chronische GVHZ (cGVHZ) is een auto-immuunachtige reactie, die maanden tot jaren na een allogene SCT kan ontstaan. Ongeveer 38%-77% van de patiënten die een allogene SCT hebben ondergaan ontwikkelt cGVHZ, afhankelijk van de karakteristieken van de patiënt, donor en celproduct (Akpek, 2002; Foss et al, 2002; Sullivan, 1994). De gemiddelde periode na SCT waarop cGVHZ wordt gediagnostiseerd is ongeveer 4-6 maanden. In 5% van de gevallen wordt de diagnose later dan na een jaar gesteld (Lee et al, 2002a; Vogelsang & Higman, 2004).

cGVHZ beschadigt weefsels en organen en veroorzaakt immuundeficiëntie. Het kan bijna ieder orgaan van het lichaam aantasten, maar meest voorkomend zijn de huid, lever, mond en ogen (Bhushan & Collins, 2003). Buiten recidief van de ziekte om, is cGVHZ de meest voorkomende late complicatie na een allogene SCT en de hoofdoorzaak van sterfte, meer dan twee jaar na een allogene SCT (Akpek et al, 2003b; Gaziev & Lucarelli, 2001; Lee et al, 2003). Chronische GVHZ kan de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden, nota bene gaat het hier vaak om patiënten die intussen en mede als gevolg van de cGVHD genezen zijn van de onderliggende (kwaadaardige) ziekte (Galbizo & Williams, 2006).

3.2.1 Pathofysiologie acute Graft-versus-Host ziekte

Men neemt aan dat T- cellen van de donor bij het ontstaan van acute GVHZ een centrale rol spelen. Deze T- cellen vallen weefsels van de patiënt aan, waarbij vooral de huid, de darmen en de lever / galwegen worden aangedaan.

Het pathofysiologisch mechanisme van acute GVHZ optredend in de eerste 100 dagen na transplantatie kan verdeeld worden in 3 opeenvolgende fases (Jaksch & Mattsson 2005, Morris & Hill 2007):

- 1) Weefselschade door conditionering
- 2) Activatie van donor T- cellen door antigeen-presenterende cellen van de patiënt
- 3) Cellulaire en inflammatoire effector fase

In de eerste fase wordt schade aangericht door de conditionering (bestraling en/of chemotherapie) en worden de weefsels van de patiënt in een verhoogde immunologische activatie status gebracht. Hierbij worden de weefsels gevoeliger voor immunologische herkenning door productie van cytokines en opregulatie van het MHC (major histocompatibiliteits complex) en adhesie moleculen. Hierdoor kunnen in de tweede fase donor T- cellen aanwezig in het transplantaat geactiveerd worden, gaan prolifereren en cytokines produceren. Een belangrijke rol hierbij lijken antigeen presenterende cellen (APC's) van de patiënt te spelen, die zeer effectief een immuunrespons kunnen induceren. Deze APC's kunnen de conditionering overleven en verdwijnen pas gedurende de eerste maanden na de transplantatie. In de laatste derde fase vallen de geëxpandeerde T- cellen de weefsels van de patiënt aan en veroorzaken apoptose en celdood, hierbij geholpen door een massale vorming van inflammatoire cytokines die ook wel de "cytokine storm" wordt genoemd. Andere cytotoxische celtypes kunnen hierbij ook geactiveerd worden, zoals natural killer (NK) cellen.

Bij acute GVHZ optredend na donor lymfocyten infusie (DLI) speelt de eerste fase meestal geen rol meer doordat de weefselschade door de conditionering dan al hersteld is. Er zijn echter aanwijzingen dat weefselschade door infecties opgetreden vlak voor of ten tijde van de DLI een zelfde inducerend of verergerend effect op het optreden van GVHZ kunnen hebben.

Het pathofysiologische mechanisme van acute GVHZ zoals hier beschreven kan een verklaring geven voor diverse fenomenen die optreden bij allogene stamceltransplantatie.

- T-cel depletie van het transplantaat vermindert de kans op GVHZ.
- Patiënt APC's bevinden zich in grote aantallen in de huid, de darm en de lever. Mogelijk is dit een verklaring voor het feit dat met name in deze organen acute GVHZ optreedt.
- Doordat APC's van de patiënt de eerste maanden na de transplantatie nog aanwezig blijven, bestaat vooral in deze periode het grootste gevaar voor het optreden van acute GVHZ na DLI. Op een later moment na transplantatie (vanaf 3-6 maanden) kan DLI veiliger en in hogere doseringen gegeven worden.
- Doordat non-myeloablatieve (reduced intensity) conditionerings schema's minder weefselschade geven zou er minder acute GVHZ moeten optreden. Door de lichte conditionering blijven echter ook meer APC's van de patiënt in leven.

3.2.2 Pathofysiologie chronische Graft-versus-Host ziekte

De pathofysiologie van cGVHZ is niet volledig begrepen en is meest waarschijnlijk multi-factorieel. CGVHZ gedraagt zich als een auto-immuunziekte en komt in zijn ernstiger vorm het meest overeen met het beeld van sclerodermie, waarbij een toenemende collageenafzetting plaatsvindt in organen (Bisaccia et al, 2003; UMC Utrecht, 2002). Mogelijk gaat het om activiteit van donor afkomstige auto-reactieve T-helper lymfocyten (Bisaccia et al, 2003), maar allerlei cytokines spelen ook een belangrijke rol. Dit vereist meer onderzoek.

3.3.1 Classificatie en gradering van acute Graft-versus-Host ziekte

Tabel 1

Stadium	Huid	Maagdarmkanaal		
		Lever	darm	diarree
1+	Maculopapulaire rash <25% lichaams opp.	Matige toename van ALAT (150-750 U/l) en bilirubine 34-50 µmol/l)	Diarree, misselijkheid en braken graderen van +1 tot en met +4. Mate darm aantasting wordt bepaald aan de hand van meest ernstige verschijnsel	>500 ml ontlasting/dag
2+	Maculopapulaire rash 25-50% lich. opp.	Bilirubine 51-100 µmol/l met of zonder toename ALAT		>1000 ml ontlasting/dag
3+	Gegeneraliseerde erythrodermie	Bilirubine 101-254 µmol/l met of zonder toename ALAT		>1500 ml ontlasting/dag
4+	Gegeneraliseerde erythrodermie + bullae, vaak ook met desquamatie	Bilirubine > 255 µmol/l met of zonder toename ALAT		>2000 ml ontlasting/dag

Graad	Huid	Maagdarmkanaal	Lever	Performance status
1	1+ tot en met 2+ rash	geen	≤ 1+ lever aantasting	Geen afname Karnofsky 100
2	1+ tot en met 3+ rash	1+ tot en met 2+ gastro-intestinale aantasting	1+ tot en met 2+ lever aantasting	Lichte afname Karnofsky 80-100
3	2+ tot en met 4+ rash	Stadium 2-4+	met of zonder lever aantasting	Sterke afname met of zonder koorts Karnofsky 50-70
4	Patroon en ernst van GVHZ zoals bij graad 3 met extreme constitutionele symptomen			

(Glucksberg, I, 1974)

	Overzicht "overall" gradiëring acute GVHZ							
Graad	1	1	2	2	2	3	3	3
Huid	1	2	1	2	3	2	3	4
Darm	0	0	1	1	1	2	2	2
			2	2	2	3	3	3
						4	4	4
Lever	1	1	1	1	1	2	2	2
			2	2	2	3	3	3
						4	4	4
Karnofsky	100	100	80-100	80-100	80-100	50-70	50-70	50-70
Koorts	geen	geen	"soms"	"soms"	"soms"	"vaak"	"vaak"	"vaak"
"Overall"	1	1	2	2	2	3	3	3

"Overall" graad 4 is graad 3 + ernstige constitutionele symptomen.

1 Verheven vlekken op de huid

2 Rode huid

3 Blaas- of blaasvorming

3.3.2 Classificatie en gradering van chronische GVHZ

Chronische GVHZ wordt geclassificeerd op basis van presentatie en ernst.

Classificatie systeem voor de presentatie van chronische GVHZ

Progressive	: aGVHZ gaat direct over in cGVHZ
Interrupted	: ontstaat na interval van een episode met aGVHZ, nadat eerdere aGVHZ is uitgedoofd
De novo	: cGVHZ, zonder historie van aGVHZ

Percentages en prognose over de presentatie van chronische GVHZ

	HLA identieke familiedonor	Onverwante donor	Prognose
Progressive	20-30%	19%	Minst gunstig
Interrupted	30-40%	69%	Gemiddeld
De novo	35%	12%	Meest gunstig

Gebaseerd op data van de International Bone Marrow Transplant Registry (Lee et al, 2002a; Vogelsang & Higman, 2004).

Seattle classificatie voor beperkte en uitgebreide chronische GVHZ

Beperkt / limited

Eén of beide kenmerken:

1. Lokale huidbetrokkenheid
2. Leverfunctiestoornissen (gerelateerd aan cGVHZ)

Uitgebreid / extensive

Eén van de volgende kenmerken:

1. Alleen gegeneraliseerde huidbetrokkenheid of:
2. Lokale huidbetrokkenheid en/of een leverfunctiestoornis gerelateerd aan cGVHZ of beiden met:
 - Lever histologie laat een chronisch agressieve hepatitis zien, levernecrose of levercirrose of;
 - Betrokkenheid van de ogen (Schirmer's test met <5 mm vochtigheid), of;
 - Betrokkenheid van speekselklieren of orale slijmvliezen aangetoond met lipbiopt, of;
 - Betrokkenheid van ieder ander orgaan (Shulman et al, 1980).

3.4 Risicofactoren

Diverse factoren spelen een rol bij het voorspellen van het optreden van acute en chronische GVHZ:

- Karakteristieken van de donor en de ontvanger/patiënt
 - HLA ongelijkheid
 - Onverwante donor
 - Vrouwelijke (XX) donor bij mannelijke (XY) patiënt
 - Oudere leeftijd van patiënt en ontvanger
 - Voorafgaande acute GVHZ (voor cGVHZ)
 - Aantal doorgemaakte zwangerschappen bij de donor
 - Aantal bloedtransfusies van de donor
- Karakteristieken van het transplantatieprotocol
 - Meer intensieve conditionering
 - Soort en dosering van hematopoëtische stamcellen (meer na perifere stamcellen dan na beenmerg)
 - Onbewerkt transplantaat (geen T-cel depletie)
 - Verminderde immuunsuppressie
- Late interventies welke bedoeld kunnen zijn om een GvT effect te bewerkstelligen
 - Versneld afbouwen van immuunsuppressieve medicatie
 - Donor T-lymfocyten infusies (DLI)

De incidentie van (uitgebreide) cGVHZ neemt de laatste jaren toe vanwege verschillende ontwikkelingen bij allogene SCT's:

- Een toename van het aantal mis-matched familiedonoren, matched onverwante donoren en mismatched onverwante donoren.
- Een verhoging van de leeftijdslimiet voor SCT: er worden meer oudere patiënten getransplanteerd, die een hoger risico op GVHZ hebben.
- Het gebruik van perifere stamcellen in plaats van beenmerg.
- Het gebruik van DLI voor behandeling van een recidief of als profylaxe om een recidief te voorkomen bij patiënten die een hoog risico hebben op een recidief van de ziekte.
- De verminderde hoeveelheid T-celdepleties van het transplantaat, samenhangend met de opkomst van de RIST (hierbij wordt meestal geen T-cel depletie gedaan) (Bhushan & Collins, 2003; Gaziev & Lucarelli, 2001; Lee et al, 2002b; Mohty et al, 2002; Quellmann et al, 2004; Vogelsang & Higman, 2004).

3.5 Diagnose

Een nauwkeurige en vroege diagnose is een belangrijke, kritische stap in een succesvolle behandeling van GVHZ (Akpek et al, 2003b; Lee et al, 2003; Vogelsang & Higman, 2004). Het stellen van de diagnose gebeurt op basis van klinische verschijnselen en wanneer mogelijk door een biopsie te nemen van het aangedane orgaan. De voorkeur gaat uit naar een biopsie om zo andere diagnoses uit te kunnen sluiten (zoals infecties en allergische reacties) en om de diagnose van GVHZ te bevestigen (Lee et al, 2003; Vogelsang & Higman, 2004). Het blijkt dat op basis van het klinisch beeld nogal eens de diagnose cGVHZ wordt gesteld terwijl dat bij PA onderzoek niet het geval bleek te zijn. Overdiagnosticeren van cGVHZ kan leiden tot onnodige, mogelijk toxische behandelingen (Jacobsohn et al, 2001; Vogelsang & Higman, 2004).

3.6 Preventie en behandeling

De incidentie van aGVHZ is duidelijk verminderd door toepassing van betere donorselectie (HLA-typering) en immuunsuppressieve therapie, én bacteriologische decontaminatie. Volledige T-cel depletie wordt wel toegepast als gebruik gemaakt wordt van een partieel incompatibele donor. Volledige T-cel depletie van het transplantaat bij HLA-identieke donoren is echter meestal niet wenselijk, omdat de donor T-lymfocyten verantwoordelijk zijn voor het GvT effect. Bovendien leidt volledige T-cel depletie tot een hogere kans op rejectie. Het doel is een aanvaardbaar GVHZ risico met het behoud van een optimale anti-tumorwerking en graft take. Wanneer aGVHZ optreedt, is het gebruikelijk om de patiënt naast profylaxe met immuunsuppressiva met systemisch toegediende corticosteroiden te behandelen. Er is geen zekerheid omtrent de beste behandeling van aGVHZ indien toediening van hoge doseringen steroïden faalt.

Lokale therapie met corticosteroiden of tacrolimus kan worden gebruikt bij GVHZ van de huid (vaak in samenwerking met systemische behandeling wanneer andere organen betrokken zijn). Aanvullende behandeling gericht op de huid omvat ultraviolet (UV) A1, psoralenen plus UVA (PUVA) en UVB fotherapie.

Componenten van systemische therapie bij cGVHZ kunnen zijn: tacrolimus, sirolimus, mycophenolaat mofetil, thalidomide, hydroxychloroquine, lage-dosis methotrexaat, acitretin, rituximab en cyclofosfamide.

De potentiële werkzaamheid van extracorporele fotofereze (extracorporeal photopheresis, ECP) bij acute en chronische GVHZ (via immunomodulatie zonder gegeneraliseerde immuunsuppressie) maakt het een aantrekkelijke behandeloptie, maar deze moet nog wel verder worden geëxploreerd (Marshall, 2006).

Preventie van cGVHZ kan bestaan uit partiële of complete T-celdepletie van het transplantaat. De behandeling van cGVHZ moet gericht zijn op het:

- Herkennen van de beginnende tekenen van cGVHZ, vaststellen van de diagnose en zo vroeg mogelijk starten met de therapie;
- Beoordelen van de ernst van GVHZ;
- Bepalen van het traject en de respons op de behandeling;
- Beseffen en begrijpen van de impact die cGVHZ heeft op de overleving en kwaliteit van leven van de patiënt (Bhushan & Collins, 2003).

De behandeling van cGVHZ bestaat net zoals bij aGVHZ uit corticosteroiden en immuunsuppressiva, maar dient veelal zeer lang doorgezet te worden. Gedurende de behandeling met immuunsuppressiva en tot zes maanden na het stoppen van de behandeling, wordt er antibiotica-profylaxe gegeven om opportunistische infecties te voorkomen. Ondersteunende therapie is ook belangrijk om de manifestaties van cGVHZ te behandelen. Bijvoorbeeld kunsttranen, oogzalf en een speciale bril om droge ogen te voorkomen of het minimaliseren van verdere schade aan de ogen. Fysiotherapie bij sclerodermie ter behandeling of voorkoming van contracturen kan van nut zijn.

3.7.1 Prognose acute Graft-versus-Host ziekte

De meeste episodes van aGVHZ reageren op de ingestelde therapie. Indien de aGVHZ echter resistent blijkt te zijn op hoge doseringen steroïden, dan is de prognose slecht. De meeste patiënten overlijden dan aan de gevolgen van infecties.

3.7.2 Prognose chronische Graft-versus-Host ziekte

Vijftig procent van de patiënten met cGVHZ heeft de beperkte vorm en een goede prognose. Van de groep die de meer uitgebreide vorm heeft, reageert 60% op de behandeling. De overige groep overlijdt aan opportunistische infecties of zal langdurig immuunsuppressiva nodig hebben (Bhushan & Collins, 2003).

3.8 Verpleegkundige interventies

Zorg voor patiënten met GVHZ is hoogcomplex, omdat zowel de ziekte als zodanig als de noodzakelijke behandeling een immuunsuppressieve werking hebben. De weerstand van patiënten is dermate kwetsbaar, dat er continue dreiging is van infecties die levensbedreigend kunnen zijn. De verpleegkundige zorg is er ook op gericht om door tijdige signalering en begeleiding de zelfredzaamheid van de patiënt te behouden of te verbeteren. Dat betekent langdurige begeleiding met aandacht voor de verzorging van de huid en de gevolgen voor de patiënt met ernstige diarree, een gestoord voedingspatroon, de malaise met conditieverlies en de ADL-afhankelijkheid (Nering Bögel, 2001). Verwijzing naar andere disciplines kan hierbij aangewezen zijn, maar de verpleegkundige blijft in deze zorg de coördinator.

De verpleegkundige kan de spil vormen naar andere disciplines zoals thuiszorgorganisaties, medisch maatschappelijk werk, diëtetiek en fysiotherapie. Beoogd resultaat is het signaleren van problemen waardoor erger voorkomen kan worden, de zorg beter op elkaar wordt afgestemd, minder heropnames, kostenbesparing en een kwaliteitsverbetering van de patiëntenzorg.

3.9 Kwaliteit van leven

Bij de meestal langdurige aanwezige klachten van GVHZ en de behandeling ervan is het voor de patiënt belangrijk een goede kwaliteit van leven proberen te behouden. Dat verhoogt ook zijn genezings- en overlevingskansen. Velen van ons vinden een goede gezondheid één van de belangrijkste zaken in ons leven. Iedereen weet dat voor een goede gezondheid het van belang is dat men goede keuzes maakt. Deze keuzes worden nog belangrijker als men geconfronteerd wordt met een chronische ziekte.

Zelfmanagement is het bewust nemen van beslissingen door de patiënt, zodat de chronische ziekte in zijn dagelijks leven wordt ingepast. Hierdoor wordt de patiënt 'de regisseur' over zijn eigen zorg. In veel gevallen zal dit nog niet het geval zijn. Een patiënt moet namelijk eerst leren om doelen te stellen en acties te ondernemen met betrekking tot zijn eigen zorg. De professionele hulpverlener zal de patiënt daarin wel moeten helpen.

De patiënt met cGVHZ moet omgaan met een levensbedreigende diagnose. Hij heeft een zware behandeling overleefd en krijgt dan te maken met een chronische, verzwakkende en ontsierende ziekte. Patiënten zijn erg angstig voor een recidief van de ziekte. Daarnaast zijn ze ook boos en gefrustreerd dat zij moeten omgaan met een ander probleem en tegenslag: chronische GVHZ. Veel patiënten ondervinden hier meer last van dan hun onderliggende, oorspronkelijke ziekte. De lange termijn follow-up en veelvuldige bezoeken aan het ziekenhuis heeft gevolgen voor de sociale en financiële situatie. Deze patiënten voelen zich vaak vermoeid en lusteloos en simpele activiteiten van het alledaagse leven worden een probleem. Psychosociale problemen kunnen zich uiten als een depressie, therapieontrouw en een laag gevoel van eigenwaarde.

Zij ervaren vaak gevoelens van 'genoeg is genoeg' en zijn afkerig tegen het continueren van immuunsuppressieve medicatie vanwege de ongewenste bijwerkingen. Gevoelens van vermoeidheid, hopeloosheid en machteloosheid doen zich voor. Patiënten worden afhankelijk van anderen. Dit kan tot "copingsmechanismen" leiden als manipulatie, ontkenning, angst, bagatellisering en rationalisering' (McCann & Solomon, 1991).

GVHZ is de hoofdoorzaak van transplantatie gerelateerde problematiek met grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten (Flowers et al, 2002; Quermann et al, 2004). Patiënten met cGVHZ hebben een significant verminderde kwaliteit van leven met een verminderde functionele status (Socie et al, 2001; Vogelsang & Higman, 2004) en een langdurige noodzaak tot immuunsuppressieve medicatie (Lee et al, 2002a/b; Lee et al, 2003).

Uit een gerandomiseerde studie van Mohty et al (2002) komt naar voren dat cGVHZ, zelfs in beperkte vorm, van invloed is op de kwaliteit van leven en het lange termijn welzijn van de patiënt (mediane follow up van 45 maanden). Patiënten met cGVHZ hebben meer specifieke symptomen, zoals huiduitslag, mondpijn en infecties dan niet aangedane individuen.

CGVHZ leidt vooral tot afgenomen gezondheidsstatus, seksuele inactiviteit en verlies van werk bij lange termijn overlevers. Sociaal en emotioneel functioneren en tevredenheid met de SCT blijven toch relatief in stand. (Lee et al, 2002a; Lee et al, 2003).

Medische interventies

De huidige behandeling van cGVHZ zal globaal bestaan uit het volgende:

Beperkte chronische GVHZ

Men spreekt over beperkt als alleen de huid en/of de lever is aangedaan: (zie definities)

- Wordt niet behandeld (Meijer et al, 2004)
- Corticosteroïd zalf (b.v. triamcinolonzalf 0.1%) op aangetaste gebieden totdat huidafwijkingen, (erosies/ulceraties, depigmentatie, sclerose) verdwenen zijn (UMC Utrecht, 2004)

Uitgebreide chronische GVHZ

De behandeling is afhankelijk van het aantal bloedplaatjes

Patiënten met trombocyten >100:

- GVHZ profylaxe continueren
- Start prednison 1 mg/kg/dag in 1 dosis ('s morgens) gedurende twee weken
- Bij verbetering of stabilisatie van de GVHZ: prednison in twee weken afbouwen tot 0,5 mg/kg/dag, deze dosis drie maanden continueren
- Indien de GVHZ na drie maanden is uitgedoofd: prednison langzaam afbouwen en stoppen
- Bij incomplete respons, het schema nog drie maanden continueren

De richtlijn voor het starten van de 2de lijnsbehandeling:

- Progressieve cGVHZ na een maand of
- Geen verbetering van de cGVHZ na minimaal twee maanden behandeling

Patiënten met trombocyten <100:

- GVHZ profylaxe continueren
- Start prednison 1 mg/kg/dag in 1 dosis ('s morgens) en ciclosporine A (CsA) 6 mg/kg/dag in 2 doses gedurende twee weken (dalspiegels CsA: 0,2-0,4 mg/l).
- Bij verbetering of stabilisatie van de GVHZ: prednison in twee weken afbouwen tot 0.5 mg/kg/dag, deze dosis samen met de CsA 6 mg/kg/dag drie maanden continueren
- Indien de GVHZ na drie maanden is uitgedoofd: prednison en de CsA langzaam afbouwen en stoppen
- Bij incomplete respons het schema nog drie maanden continueren

De richtlijn voor het starten van de 2de lijnsbehandeling:

- Progressieve chronische GVHZ na een maand of
- Geen verbetering van de chronische GVHZ na minimaal twee maanden behandeling.

4. Zorgvragen

4.1.1 De huid bij acute Graft-versus-Host ziekte

Probleem

De patiënt ervaart klachten van de huid

Etiologie

Acute GVHZ van de huid

Differentiaal diagnose

- Eczeem
- Medicijnreactie
- Infectie

Symptomen

- Rode, soms iets verheven uitslag, meestal beginnend op de borst, de rug, de handpalmen, voetzolen, oren
- Jeuk
- Branderig gevoel, soms zelfs pijn
- Soms blaarvorming
- Schilfering, echter vooral bij cGVHZ
- Problemen met temperatuur-regulatie door verstoorde huidbarriere
- In zeldzame gevallen zelfs necrose (Whedon, 1997)

Diagnostiek

Bij voorkeur een huidbiopt.

Medische interventies

- Medicatie:
 - Corticosteroïden crème
 - Immuunsuppressiva
 - Antihistaminica
 - Pijnmedicatie

Verpleegkundige interventies

Voorlichting

- Patiënt (en naasten) informeren over de symptomen
- Patiënt (en naasten) instrueren over huidcontrole (vóór het douchen, omdat bij een bevochtigde huid direct na het douchen de verschijnselen soms veel erger lijken)
- Adviseren om ongeparfumeerde bad- en huidproducten te gebruiken
- Adviseren om de huid eventueel enkele malen per dag in te smeren met vette creme
- Patiënt adviseren om goed ventilerende, niet knellende kleding te dragen om huidirritatie te voorkomen
- Adviseren om geen sieraden te dragen in verband met mogelijke irritatie
- Patiënt adviseren bij jeuk niet te krabben, om huiddefecten te voorkomen
- Patiënt informeren over het schadelijke effect van zonlicht, waardoor prikkeling van de T-lymfocyten in de huid en hiermee verergering van GVHZ

Huidverzorging

- Ongeparfumeerde badolie tijdens en lotion na het douchen gebruiken
- Bij blootstelling aan de zon, onbedekte huid insmeren met een zonnecrème met een hoge beschermingsfactor (>20), kleding dragen met lange mouwen, niet zonnebaden en/of hoog in de bergen op vakantie
- Bij het insmeren van de huid met corticosteroïden crème, handschoenen laten dragen door de hulpverlener
- Geen pleisters gebruiken in verband met de kans op het kapot trekken van de huid
- Medicatie tegen jeuk toedienen
- Handen en voeten koelen met 'coldpacks'
- Een speciaal matras/bed in verband met kwetsbare huid
- Consult fysiotherapeut om contracturen te voorkomen
- Preventie huidinfecties door het voorkomen van verwondingen
- Gebruik maken van een meetinstrument (zie bijlagen) om het geobserveerde te rapporteren

Overige supportive care of ondersteuning

Consult dermatologieverpleegkundige of brandwondencentrum bij ernstige huiddefecten

4.1.2 De huid en aanverwante structuren bij chronische Graft-versus-Host ziekte

Probleem

De patiënt ervaart klachten van de huid, haren en/of nagels

Etiologie

Chronische GVHZ

Differentiaal diagnose

- Eczeem
- Geneesmiddelreactie
- Chemo- of radiotherapeutisch effect

Symptomen

Twee klinische vormen worden onderscheiden:

- Lichenoïde vorm, gekarakteriseerd door paarsheid en/of vlekkelijke, verheven huiduitslag, vaak beginnend op de extremiteiten
- Sclerodermoïde vorm onderscheidt zich door weefselverharding, eventueel met generaliseerde sclerodermie. Dit resulteert vaak in contracturen van de gewrichten

Lichenoïde beeld	Sclerodermoïde beeld
Vlekkerige roodheid Huiduitslag Droogheid Schilfering/vervelling Jeuk Branderig gevoel Pijn Pustels Huidzweren (genezen vaak slecht) Hypo- of hyperpigmentatie Vervroegd grijs worden Verminderde lichaamsbehaarung Alopecia (kaalheid) Verstoorde temperatuurregulatie (verlies zweetklierfunctie) Beschadiging vinger-, teennagels (verticale ribbels, barsten, scheuren, broos en brokkelig) Pijnlijke nagelbedden, nagelriemen, vingertoppen en uiteinden van de tenen	Strak gespannen huid Bindweefselverharding huid/pezen Spierafbraak Contracturen van de gewrichten Verdikking van de huid Kwetsbare huid ulceraties (of ulcera) Slechte wondgenezing Bewegingsbeperking Gewrichtsontstekingen (pijn, zwelling, warmte, plaatselijk functieverlies) Fasciitis

Herstel van het haar is vaak een voorteken van herstel van de huid. Ondanks herstel van de huid kunnen nagelproblemen blijven bestaan. Beschadiging van de zweetklieren kan verminderen, maar ook levenslang zijn (Vogelsang & Higman, 2004).

Diagnostiek

Diagnose middels een huidbiopt

Medische interventies

- Medicatie:
 - Corticosteroïden crème
 - Immunosuppressiva
- Lokale infecties behandelen
- UVB fototherapie (lichttherapie): geen bijwerkingen, geschikt voor lichenoides cGVHZ van de huid
- Extracorporele fotofereze (ECP) is een behandelwijze waarbij de T-lymfocyten geïnactiveerd worden

Verpleegkundige interventies

Verpleegkundigen moeten in staat zijn om vroege tekenen en symptomen van cGVHZ te herkennen en te rapporteren. De huid en nagels moeten beoordeeld worden op de volgende punten (Buchsel et al, 1996):

- Textuur: schilfering en weefselverharding
- Kleur: hypo- en hyperpigmentatie en rode vlekken
- Infecties: roodheid, wondvocht, bloed, pus, gevoeligheid en pijn
- Ulceraties

Advies aan de patiënt ten aanzien van ADL:

- Reinig de huid met alcoholvrije producten en ongeparfumeerde zeep
- Gebruik een crème die een vette film achterlaat zoals Eucerin® en Aquaphor® bevochtigende lotion
- Vermijd direct zonlicht, gebruik zonnebrand en draag beschermende kleding en een hoofddeksel
- Doe bewegingsoefeningen om contracturen te voorkomen
- Zorg voor medicatie-trouwheid (zoals immunosuppressiva, antibiotica, plaatselijke steroïden en antihistamine) en monitor bijwerkingen (Buchsel et al., 1996)
- Nagellak gebruiken om de nagels minder snel te laten brokkelen
- Pleisters om de vingertoppen of tenen doen om niet achter de nagels te blijven haken (let op: bij het lostrekken kan de nagel verder uitscheuren)
- Nagels kort houden
- Niet knellend schoeisel dragen om de nagels de ruimte te geven
- Bezoek aan manicure of pedicure met diabetes-aantekening, voor advies en behandeling

Interventies gericht op lichaamsbeeld en bijwerkingen van de medicatie

- Licht de patiënt in over veranderingen van huidskleur en textuur
- Licht de patiënt in over andere huidgerelateerde bijwerkingen van de medicatie, zoals gewichtstoename, beharing, alopecia en spierafbraak
- Stel de patiënt gerust dat naar alle waarschijnlijkheid de huid zal verbeteren met een effectieve behandeling
- Emotionele steun
- Verwijzing hulpgroep (Buchsel et al., 1996)

- Haarkleuringen of permanent kan anders uitwerken dan gebruikelijk door veranderde haarstructuur
- De patiënt adviseren over de alopecia en het dunne of breekbare haar:
 - Gebruik van pruik, sjaaltjes, hoeden/ petjes, make-up, etc.
 - Bij een gespecialiseerde kapper advies inwinnen
 - Op www.mooihoofd.nl, is een grote collectie van verschillende vrouwelijke hoofddeksels te vinden zoals petten, hoedjes, bandana's en sjaals van comfortabele materialen die de haarlijn bedekken

Overige supportieve care of ondersteuning

De fysiotherapeut kan ondersteunen bij het soepel houden van de huid en bij het voorkomen en behandelen van contracturen.

4.2 Spieren en gewrichten

Probleem

De patiënt ervaart klachten van de spieren en/of gewrichten (Lee et al., 2003; Vogelsang & Higman, 2004)

Etiologie

Chronische Graft-versus-Host ziekte

Differentiaal diagnose

- Bijwerkingen van immuunsuppressieve medicatie

Symptomen

- Spierkrampen
- Gewrichtspijn
- Spierpijn
- Slapeloosheid, als gevolg van de pijn
- Gewrichtsontsteking (Bhushan & Collins, 2003)
- Gewrichtscontracturen
- Atrofie (door steroïdgebruik)

Diagnostiek

Diagnose op klinisch beeld en zo mogelijk PA

Medische interventies

- Controle van elektrolyten
- Kininetoediening bij aanhoudende kramp (Vogelsang, 2001)
- Polymyositis, dit is een ziekte waarbij de spieren ontsteken, waarschijnlijk ten gevolge van auto-immuunreacties. Dit komt vaker voor bij oudere patiënten (Whedon, 1997)

Verpleegkundige interventies

De patiënt informeren over de oorzaak van de klachten en hoe hiermee om te gaan om klachten te verminderen:

- Activiteitenbegeleiding kan een instrument zijn voor het optimaliseren van het functionele vermogen in het dagelijkse leven (Vogelsang, 2001)

Supportive care of ondersteuning

- Fysiotherapie in een vroeg stadium kan mogelijk contracturen voorkomen bij patiënten met sclerodermie (Bushan & Collins, 2003).
- Patiënten met bewegingsbeperkingen (door bijvoorbeeld contracturen) moeten regelmatig fysiotherapie krijgen en diepe spier-/band massage om bewegings-toename en pijn te verminderen (Vogelsang, 2001).

4.3 Ogen bij chronische Graft-versus-Host ziekte

Probleem

De patiënt ervaart klachten aan de ogen

Etiologie

Chronische GVHZ dat een Sicca syndroom geeft. Sicca syndroom treedt op bij ongeveer 80% van de patiënten met cGvHD, een gevolg van een niet goed functionerend afweersysteem. Vooral de ogen en speekselklieren worden hierbij aangetast en dit leidt tot uitdroging van het oogbindvlies (conjunctivitis) en een droge mond (xerostomie). (London School of Hygiene and Transplant Medicine (LSHTM), 2004).

Differentiaal diagnose

- Cataract door radiotherapie en/of steroid medicatie (visusstoornis, maar geen droge ogen)

Symptomen

- Insufficiënte traanproductie
- Droogheid van de ogen
- Wazig zien
- Gevoel van zand of vuil in de ogen
- Branderige ogen
- Rood oogwit
- 's Morgens plakkende oogleden
- Pijnlijke ogen
- Jeuk
- Lichtschuwheid (Vogelsang & Higman, 2004)
- Droog slijmerig membraan van het oogbindvlies (Whedon & Wujcik, 1997)
- Toename van klachten bij sigarettenrook, lezen en televisie kijken
- Toename van klachten 's nachts

Diagnostiek

Schirmertest (Vogelsang & Higman, 2004)

Medische interventies

- Medicatie:
 - Kunsttranen overdag en oogzalf 's nachts (Vogelsang & Higman, 2004)
 - Pijnmedicatie
- Een speciale bril kan aangewezen zijn; geel glas indien het licht te scherp wordt ervaren, afsluitende glazen om het vocht zoveel mogelijk vast te houden (Mittelviehhaus & C. Auw-Hadrich, 2003).
- Vochtige kamerlenzen (Vogelsang & Higman, 2004). Voor meer informatie: www.bostonsight.org

Verpleegkundige interventies

- Ogen goed schoonhouden
- Plakkerige ogen/oogharen losweken met lauw kraanwater (van buitenzijde naar neuszijde)
- Vermijd contact met stoffen waarvoor overgevoeligheid (reumafonds, 2005)
- Tijdelijk geen make-up gebruiken
- Zonnebril tegen fel zonlicht
- Lenzen uitdoen
- Niet in rokerige ruimtes verblijven

Follow-up

Consult oogarts (regelmatige check bij immuunsuppressiva vanwege hoge incidentie van droge ogen, keratitis en conjunctivitis)

Diagnostiek

Schirmertest (Vogelsang & Higman, 2004)

Medische interventies

- Medicatie:
 - Kunsttranen overdag en oogzalf 's nachts (Vogelsang & Higman, 2004)
 - Pijnmedicatie
- Een speciale bril kan aangewezen zijn; geel glas indien het licht te scherp wordt ervaren, afsluitende glazen om het vocht zoveel mogelijk vast te houden (Mittelviehhaus & C. Auw-Hadrich, 2003).
- Vochtige kamerlenzen (Vogelsang & Higman, 2004). Voor meer informatie: www.bostonsight.org

Verpleegkundige interventies

- Ogen goed schoonhouden
- Plakkerige ogen/oogharen losweken met lauw kraanwater (van buitenzijde naar neuszijde)
- Vermijd contact met stoffen waarvoor overgevoeligheid (reumafonds, 2005)
- Tijdelijk geen make-up gebruiken
- Zonnebril tegen fel zonlicht
- Lenzen uitdoen
- Niet in rokerige ruimtes verblijven

Follow-up

Consult oogarts (regelmatige check bij immuunsuppressiva vanwege hoge incidentie van droge ogen, keratitis en conjunctivitis)

4.4.1 Tractus digestivus bij acute Graft-versus-Host ziekte

Probleem

De patiënt heeft gastro-intestinale klachten

Etiologie

Acute GVHZ van het maagdarmkanaal

Differentiaal diagnose

- Infectie
- Malabsorptie
- Geneesmiddeleffect (MMF)

Symptomen

- Diarree
- Verminderde eetlust
- Gewichtsverlies en ondervoeding
- Dehydratie
- Angst om niet tijdig het toilet te bereiken
- Buikpijn
- Misselijkheid
- Braken
- Huidbeschadiging rondom anus
- Rectaal bloedverlies
- Opgeblazen of vol gevoel
- Maag- en/of darmkrampen of borrelingen
- Toegenomen aandrang

Bevindingen

- Verstoorde elektrolytenbalans
- Verlaagd albumine
- Toegenomen darmgeruis
- Ileus
- Loslaten darmslijmvlies

Diagnostiek

Diagnose middels gastro-duodenoscopie met biopten

Sigmoïdo- en coloscopie met biopten

X-BOZ eventueel

- Faeceskweken afnemen om bacteriële/virale infecties uit te sluiten

Medische interventies

- Medicatie:
 - Starten van of verhogen van immuunsuppressiva
 - Lokale corticosteroïden (Entocort®)
 - Anti-emetica
 - Eventueel middelen tegen diarree (octreotide, loperamide, cholestyramine), alleen bij negatieve faeceskweken
- Zonodig toegangsweg medicatie omzetten naar intraveneus
- Parenterale voeding
- Sondevoeding

Verpleegkundige interventies

- Stimuleer voldoende vochtinname (> 2 liter/dag). (Bij ernstige GVHZ is dit niet zinvol omdat het niet opgenomen wordt door het lichaam)
- Attentie rectaal bloedverlies
- Incontinentiemateriaal
- Postoel nabij het bed
- Vermijden van darmprrikkelende en laxerende voedingsmiddelen (b.v. sterk gekruide voeding en ijskoude dranken)
- Toediening van parenterale voeding/sondevoeding
- Inspectie huid rond anus op irritatie en ulceratie
- Extra aandacht voor de mondverzorging bij braken

Follow-up

- Controle van het bloed: hematologisch en chemisch
- Inspecteer en registreer faeces op consistentie, frequentie en gewicht; zie eventueel bijlagen
- Faeces opvangen ter beoordeling weefselresten
- Controle voedingstoestand en gewicht met behulp van steeds dezelfde weegschaal
- Vochtbalans

Supportive care of ondersteuning

Diëtiste kan ondersteunen bij individuele zorg voor patiënten met complexe voedingsproblemen

4.4.2 Tractus digestivus bij chronische Graft-versus-Host ziekte

Probleem

De patiënt heeft gastro-intestinale klachten

Etiologie

Chronische GVHZ van het maag-darmkanaal, optredend > 100 dagen na SCT.

Differentiaal diagnose

- Infectie
- Bijwerkingen medicatie
- Malabsorptie

Symptomen

- Misselijkheid en braken
- Darmkrampen
- Gewichtsverlies
- Buikpijn
- Lusteloosheid en vermoeidheid
- Dehydratie; verstoorde elektrolytenhuishouding
- Chronische diarree
- Incontinentie
- Verminderde eetlust
- Oesofagus stricturen
- Maagzuur
- Opgeblazen gevoel
- Rectaal bloedverlies
- Loslaten darmslijmvlies
- Ileus

Diagnostiek

Diagnose middels gastro- duodenoscopie en biopt

Sigmoido- coloscopie en biopt

Faeceskweken om mogelijk bacteriële/virale infecties uit te sluiten

Medische interventies

- Bewaken van voedingstoestand
- Sondevoeding via maag- of duodenumsonde
- Medicatie:
 - Immunosuppressiva
 - Pijnstilling
 - Lokale corticosteroïden (Entocort®)
 - Anti-emetica
 - Eventueel middelen tegen diarree (octreotide, loperamide, cholestyramine), alleen bij negatieve faeceskweken
 - Maagzuurremmers
 - Spasmolytica tegen darmkrampen
 - Parenterale voeding/sondevoeding

Verpleegkundige interventies

- Zorg voor behouden van optimale voedingstoestand:
 - Zacht, eventueel gemalen voedsel
 - Vis wordt vaak beter verdragen dan vlees
 - Niet te kruidig of gepeperd eten
 - Geen zuur eten
 - Adviseer calorierijke voeding en drank
 - Frequent kleine porties over de dag/avond
 - Stimuleer voldoende vochtinname (> 2 liter/ dag)
 - Overweeg/bespreek met arts eventueel parenterale voeding/sondevoeding
- Let op therapietrouw
- Informeren over belang van goede pijnbestrijding (in principe systemisch)
 - VAS-scorelijst bijhouden bij pijn
 - Voetmassage en hotpacks
- Informeer dagelijks naar hoeveelheid, frequentie en consistentie van ontlasting
 - Bewaak risico op dehydratie
 - Controleer dagelijks huid in peri-anaal gebied op beschadigingen.
Als het lokaal aangetast is door GVHZ insmeren met steroïdzalf,
anders indifferente zalf
 - Informeer over mogelijkheden incontinentiemateriaal
 - Gebruik Cavilonspray® of vaseline bij intacte huid (1 keer per 72 uur)
 - Gebruik barrièrecreme bij beschadigde huid

Follow-up

- Controle van het bloed: hematologisch en chemisch (albumine)
- Controle voedingstoestand en gewicht met behulp van steeds dezelfde weegschaal
- Vochtbalans

Supportive care of ondersteuning

Diëtiste kan ondersteunen bij individuele zorg voor patiënten met complexe voedingsproblemen

4.4.3 De mond

Probleem

De patiënt heeft klachten van de mond en/of slokarm.

Etiologie

Graft-versus-Host ziekte

Differentiaal diagnose

- Infectie

Symptomen

- Pijn
- Droge mond door speekselklieratrofie of verlies van de werking van de speekselklieren
- Roodheid van het mondslijmvlies
- Veranderde smaak
- Overgevoeligheid voor bepaalde voedingsmiddelen
- Ulcera en laesies
- Problemen met slikken en praten
- Gewichtsverlies en ondervoeding
- Weefselatrofie, slijmvliesatrofie
- Sclerodermateuze veranderingen
- Verbindweefseling
- Leukoplakie (witte plaque van het mondslijmvlies)
- Orale lichen planus (witte, netwerkvormige afwijkingen tot pijnlijke open plekken of rode, branderige plekken. Meestal bevindt de afwijking zich op de binnenzijde van het wanglijmvlies, de tong, lippen en het tandvlees). Het kan samengaan met gelijksoortige huidafwijkingen in het genitale gebied.

Diagnostiek

- Diagnostiek van het aangedane slijmvlies middels biopsie (kaakchirurg)
- Mondslijmvlies kweken om bacteriële-, virale- en schimmelinfecties uit te sluiten

Medische interventies

- Bewaken van een goede voedingstoestand
- Medicatie :
 - Immunosuppressiva starten of ophogen, kunnen eventueel alleen lokaal gegeven worden (cyclosporine gel)
 - Pijnmedicatie, zowel systemisch als plaatselijk (bijvoorbeeld lidocaïne gel, dit verlicht het branderig gevoel en de pijn, kan wel meer slijmvorming geven en attendeer patiënt op het risico van bijten op de gevoelloze tong) (Lloid, 1995)
- Adviseren om bij tandheelkundige ingrepen profylactisch antibiotica te gebruiken (Lee et al., 2002B)

Verpleegkundige interventies

- Inspecteer mondslijmvlies en houd score-lijst voor mucositis bij
- VAS-scorelijst bij pijn
- Zorg voor een zo goed mogelijke voedingstoestand (zacht, gemalen voedsel; vis gaat vaak beter dan vlees; niet te kruidig of gepeperd; geen zuur eten; adviseer calorierijke voeding).
- Mondverzorging:
 - Tandepoetsen met een zachte, bij voorkeur elektrische tandenborstel en milde tandpasta, bijvoorbeeld Paradontax® wordt goed verdragen
 - Mond geregeld vochtig houden, drinken naar behoeven, zorg voor voldoende vochtinname
 - Lippen vet houden met lippenbalsem zoals Labello Med®
 - Informeren over risico's van een droge mond (Een droge mond kan de kans op infecties verhogen. Speeksel bevat eiwitten en enzymen die een rol spelen in de afweer tegen micro-organismen)
- Stimulatie van speekselproductie door:
 - Suikervrij en hard snoepgoed en/of kauwgom, om de kauwfunctie in stand te houden, stimuleren van de speekselproductie en het bevorderen van de smaak (Lloid, 1995)
 - Vitamine C zuigtablet (ascorbinezuur). Dit is in staat is de viscositeit van het speeksel te verminderen, waardoor minder taai slijm. Dit echter niet te vaak doen, wegens aantasting tandglazuur.
- Substituten van speeksel
 - Biotene Oral Balance® gelei (bevochtigingsgel: polyglycerylmethacrylaat, lactoperoxidase en glucose oxidase). Deze gel wordt aangebracht op de slijmvliesen. De werkingsduur bedraagt ca. 8 uur. Het mag echter vaker dan 3 maal per dag gebruikt worden. Oral Balance® is bij de apotheek verkrijgbaar en wordt door sommige ziektekostenverzekeringen vergoed.
 - Kunstspeeksel bevordert de intake van vloeibaar eten (Lloid, 1995)

Follow-up

- Controle van het bloed: hematologisch en chemisch (albumine)
- Controle voedingstoestand en gewicht met behulp van steeds dezelfde weegschaal
- Vochtbalans

Supportive care of ondersteuning

- Diëtiste kan ondersteunen bij individuele zorg voor patiënten met complexe voedingsproblemen
- Consult mondhygiëniste of tandarts en/of logopediste (mondmotoriek oefeningen).

4.4 De lever

Probleem

Er is leverschade door GVHZ (de patiënt hoeft hier (nog) geen last van te hebben)

Etiologie

Graft-versus-Host ziekte

Differentiaal diagnose

- Bijwerkingen van medicatie
- Infectieuze virale hepatitis
- Galsteenlijden

Symptomen

- Icterus
- Jeuk
- Gewichtsverlies
- Stollingsstoornissen / verhoogde kans op bloedingen
- Donkere urine
- Ascites in zeldzame gevallen
- Verminderd bewustzijn als er leverfalen optreedt
- Delier
- Opgezette bovenbuik
- Oedemen
- Vermoeidheid

Diagnostiek

- Diagnostiek vaak klinisch, eventueel middels leverbiopt
- Controle van het bloed: hematologisch en chemisch (leverfunctiestoornissen (verhoogd bilirubine gehalte, alkalische fosfatase, ASAT en/of ALAT) (Caudell, 1991)

Medische interventies

- Medicatie:
 - Immunosuppressiva en deze aanpassen op basis van de belasting voor de lever, de mogelijk verlengde halfwaardetijd, de stollingsstoornissen, de mate van GVHZ
 - Antihistaminica
 - Terughoudendheid met levertoxische medicijnen
- Bloedproducten
- Levertransplantatie indien levercirrose is ontstaan (zeldzame indicatie)

Verpleegkundige interventies

- Observatie en registratie van:
 - Huid en sclera in verband met icterus door stijging van het bilirubinegehalte
 - Bewustzijnsniveau
 - Urineproductie (vochtbalans) en kleur van de urine
 - Hematomen/petechiën
 - Oedemen
 - Buikomvang
- Toedienen van bloedproducten
- Toediening medicatie

Follow-up

- Controle voedingstoestand en gewicht met behulp van steeds dezelfde weegschaal
- Controle bloeddruk, pols

Supportive care of ondersteuning

Diëtiste kan ondersteunen bij individuele zorg voor patiënten met complexe voedingsproblemen

4.5 Tractus urogenitalis en seksualiteit

Probleem

De patiënt heeft klachten ten aanzien van de tractus urogenitalis
De patiënt ervaart veranderingen in het (psychologisch) seksueel functioneren

Etiologie

Graft-versus-Host ziekte

Differentiaal diagnose

- Verstoring in het seksuele functioneren kan optreden als respons op GVHZ, de situatie en de medicatie (Caudell, 1991)
- Infectie

Symptomen

- Droge slijmvliezen (vagina, glans penis)
- Lichen planus
- Vernauwing/verkleving van de vagina (Caudell, 1991)
- Vernauwing van het preputium (voorhuid)
- Pijn bij geslachtsgemeenschap (Caudell, 1991)
- Erectiestoornissen
- Blaasontsteking
- Pijn bij het plassen
- Bloed/stolsels bij de urine
- Afwijkingen van de huid, huiduitslag, zweren, bindweefselvorming (Caudell, 1991)
- Niet kunnen genieten van seks

- Emotionele afstandelijkheid (bijvoorbeeld als reactie op een levensbedreigende situatie of het veranderen van het uiterlijk).
- Intimiteit kan veranderen door lichamelijke veranderingen in verschijning of functioneren bijvoorbeeld door huidafwijkingen zoals hyper- of depigmentatie, stugheid van de huid, ongewenste haargroei of beperkte bewegingsmogelijkheden.

Situatiegebonden

- Vermoeidheid
- Pijn
- Stress
- Angst/depressie
- Verwerking bijkomende complicatie van GVHZ
- Rolverandering
- Partner
- Veranderd en daardoor ineffectief rollenpatroon

Diagnostiek

Diagnose eventueel middels biopt.

Medische interventies

- Medicatie:
 - Glijmiddel (Caudell, 1991)
 - Oestrogeencrème
 - Steroïd zalf (Protopic® zalf)
- Microbiologische kweken
- Doorverwijzen naar gynaecoloog (voor man en vrouw)
- Mechanische of chirurgische dilatatie kan noodzakelijk zijn bij vaginale stricturen
- Circumcisie bij lichen planus van de glans penis

Verpleegkundige interventies

- Vanzelfsprekend laat je de patiënt de keuze met wie hij/zij het aangenaam vindt om seksueel disfunctioneren bespreekbaar te maken, maar suggereer dat hij/zij er met iemand over spreekt.
- Verschaf informatie over de gevolgen van GVHZ op het seksueel functioneren
- Identificeer de waarden van de patiënt en diens partner ten aanzien van het seksuele functioneren
- Stel je op de hoogte van het seksuele patroon voor de beperking en met de beperking
- Identificeer wat de oorzaak kan zijn van het seksuele disfunctioneren
- Ga na welke factoren wel en niet beheerst kunnen worden
- Identificeer alternatieve methoden met de patiënt en diens partner
- Ga na in hoeverre een veranderd lichaamsbeeld (zoals: hyperpigmentatie en depigmentatie, stugheid van de huid, littekens en veranderde haargroei) het seksuele functioneren beïnvloedt
- Bepaal met de patiënt welke factoren het lichaamsbeeld positief kunnen beïnvloeden
- Ga na welke barrières het seksuele leven negatief beïnvloeden

- Het hebben van geslachtsgemeenschap positief stimuleren ter preventie van vaginale stricturen.
- Geef adviezen over:
 - Goede seksuele hygiëne voor patiënt en diens partner, omdat er een verhoogde kans op (schimmel) infecties bestaat door verminderde immuniteit
 - Voorzichtig met geslachtsgemeenschap bij trombocyten onder de $40 \times 10^9/l$
 - Geef aan waarom geslachtsgemeenschap pijnlijk kan zijn en hoe dit kan worden verbeterd
 - Glijmiddel adviseren op waterbasis (KY Gel, Sensilube®, ReplensMD) of speeksel (Eeltink, 2006)
 - Verwijs naar lotgenotencontact of professionele ondersteuning
 - Consult medisch maatschappelijk werk, psycholoog
 - Biedt foldermateriaal aan op het gebied van seksualiteit, zoals de brochure 'Kanker en Seksualiteit', een uitgave van het KWF kankerbestrijding
 - Waarborg privacy en behandel het besprokene vertrouwelijk
 - Geef gelegenheid tot het stellen van vragen en vertel dat veel mensen met seksuele problemen te maken hebben in deze situatie.
- Ontwikkel een adequaat behandelplan voor/met de patiënt en diens partner eventueel in samenspraak met een professionele hulpverlener

Supportive care of ondersteuning

Consult seksuoloog of gynaecoloog bekend met deze problematiek (Ostroff & Lesko, 1991)

4.6 Tractus respiratorius

Probleem

De patiënt heeft klachten van de luchtwegen

Etiologie

Chronische Graft-versus-Host ziekte

Differentiaal diagnose

- Infectie
- Hartfalen
- COPD

Symptomen

Bronchiolitis obliterans (BO) wordt veroorzaakt door de vorming van littekenweefsel in de kleinste luchtwegen. Hierdoor vernauwen deze zich en ontstaat er dyspnoe. Het is een late, maar zeer ernstige manifestatie van cGVHZ. Deze problematiek komt bij 9% van de allogene transplantatiepatiënten voor, meestal 6 tot 9 maanden na de transplantatie (Marras, TK., 2003).

- Hoesten, niet productief
- Dyspnoe
- Piepende ademhaling
- Vastzittend slijm in de longen
- Vermoeidheid
- Sinusitiden
- Bronchitiden

Diagnostiek

- Diagnose middels longfunctie-onderzoek, X-thorax en CT-scan thorax
- Bronchoscopie en lavage, met name om infecties uit te sluiten
- Eventueel longbiopsie
- Sputumkweken, indien mogelijk

Medische interventies

Het is onduidelijk of GVHZ in de longen gevoelig is voor behandeling. Mogelijk is vroege behandeling effectiever zodat de diagnose in een vroeg stadium gesteld moet worden (Marras, TK, 2003).

Medicatie:

- De belangrijkste therapie is het geven van immuunsuppressie met hoge dosis steroïden. Steroïden moeten gedurende een langere periode gegeven worden (3 tot 9 maanden). Respons hierop is vaak minimaal, hetgeen leidt tot een mortaliteit tussen de 40 en 100%. Patiënten die hier wel op reageren komen in een stabiele fase, weliswaar met blijvende respiratoire schade (Marras & Chan, 2003).
- Vernevelen
- O₂ toediening; thuisbeademing
- Een longtransplantatie kan soms een optie zijn om BO te behandelen

Verpleegkundige interventies

- Goede ondersteuning zodat de patiënt rechtop zit en een ontspannen houding kan aannemen
- Hulp bij ADL
- Hulp bij vernevelen
- Rustige kamer en omgeving
- Aandacht en begrip bij benauwdheidsklachten
- Niet roken en rokerige omgeving vermijden
- Consult fysiotherapie ter ondersteuning van ademhalen en hulp bij ophoesten

Follow-up

- Saturatiecontrole
- O2 toediening

Supportive care of ondersteuning

Diëtiste kan ondersteunen bij individuele zorg voor patiënten met complexe voedingsproblemen

4.7 Pleuravocht, pericardvocht of ascites

Probleem

De patiënt heeft klachten ten gevolge van sereus vocht

Etiologie

Multipel optreden van sereus vocht wordt soms gezien bij ernstige acute of chronische Graft-versus-Host ziekte (Seber, 1996)

Differentiaal diagnose

- Secundaire tumor
- Infectie
- Levercirrose
- Hartfalen
- Nefrotisch syndroom

Symptomen

- Pijn
- Perifeer oedeem
- Dyspneu
- Dikker wordende buik

Diagnostiek

Diagnose middels pleura-/pericard-/ascitespuncties

Medische interventies

- Medicatie
 - Immunosuppressiva
 - Pijnstilling
- Drainage pleura- pericardvocht, ascites

Verpleegkundige interventies

De patiënt informeren over de oorzaak van de klachten en hoe hiermee omgegaan kan worden om de klachten te verminderen:

- Ondersteuning in ADL in verband met benauwdheid, bewegingsbeperking

4.8 Centraal zenuwstelsel

Probleem

De patiënt heeft neurologische klachten

Etiologie

Neurologische problemen ten gevolge van Graft-versus-Host ziekte worden nooit gezien bij de acute vorm en zeer zelden bij de chronische vorm. Toch moet men bij het optreden van neurologische complicaties bij een transplantatie-patiënt altijd rekening houden met de mogelijkheid van cGVHZ.

Differentiaal diagnose

- Infecties
- Geneesmiddel-effect
- Metabole afwijkingen
- Epstein-Barr virus (EBV)-gerelateerd lymfoom (Kamplé, 2007).

Symptomen

- Hemiparese, insulten en encefalopathie (Kamplé, 2007)
- Myasthenia Gravis (MG). Dit is een neuromusculaire aandoening waarbij er abnormale overdracht van signalen van de zenuw naar de spier bestaat. Myasthenia Gravis leidt tot spierzwakte.
- Perifere neuropathie

Diagnostiek

Diagnose middels lumbaalpunctie en MRI, ter uitsluiting van andere mogelijke oorzaken

Medische interventies

- Medicatie
 - Immunosuppressiva

Verpleegkundige interventies

De patiënt informeren over de oorzaak van de klachten en hoe hiermee omgegaan kan worden om de klachten te verminderen:

- Ondersteuning in ADL in verband met krachtsverlies

Overige supportive care of ondersteuning

De fysiotherapeut kan mogelijk ondersteuning bieden bij houding, mobilisatie en revalidatie.

5. Secundaire bijwerkingen

Osteoporose

Osteoporose kan secundair ontstaan door hormonale deficiëntie, verminderde activiteit en langdurig gebruik van steroïden (Vogelsang, 2001)

Immuundeficientie (Lee et al, 2003; Vogelsang & Higman, 2004) Chronische GVHZ kan disfunctioneren van het immuunsysteem veroorzaken met als gevolg: frequent infecties, vooral van de bovenste luchtwegen en neusbijholten.

- De grootste oorzaak van overlijden bij patiënten met chronische GVHZ is ten gevolge van infecties (bacteriën, schimmels en virussen). In het bijzonder pneumococcon, invasieve schimmelinfecties en pneumocystis jirovecii pneumonie.
- Dysfunctioneren van de milt (Vogelsang, 2001).

Hematopoëtisch systeem (Lee et al, 2003; Vogelsang & Higman, 2004) Neutropenie, trombopenie, pancytopenie, eosinofillie en hemolytische anemie kunnen voorkomen bij patiënten met een chronische GVHZ.

- Trombocytopenie in combinatie met chronische GVHZ is geassocieerd met een slechte prognose (Akpek et al, 2001).

6. Literatuur

Referenties:

- Akpek, G., Lee, S.J. Flowers, M.E. et al (2003) Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood*, 102, 802-809.
- Barrett, J., Childs R., 2000: Annotation. *British Journal of Haematology*, 111, 6-17.
- Bhushan, V. & Collins, R.H. (2003) Chronic Graft-vs-Host Disease. *American Medical Association*, 290, 2599-2603.
- Bisaccia, E., Palangio, M., Gonzales, J., Adler, K.R., Rowley, S.D., Goldberg, S.L. (2003). Treating refractory chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 31, 291-294.
- Buchsel, P.C. Wroblewski Leum, E. Randolph S.R. (1996). Delayed Complications of Bone Marrow Transplantations: An Update. *Oncology Nursing Forum*, 23, 1267- 1291.
- Caudell, K.A. (1991). Graft-versus-Host Disease. In Whedon, M.B. ed. (1991). *Bone Marrow transplantation: Principles, Practice and Nursing Insights*. Boston: Jones and Bartlett Publishers.
- Champlin, R., Khouri I., Shimoni A., Gajewski J., Kornblau S., Molldrem J., Ueno N., Giralt S., Anderlini P., 2000: Review. *British Journal of Haematology*, 111, 18-29.
- Cutler, C., Giri S., Jeyapalan S., Paniagua D., Viswanathan A., Antin J. H., 2001: Acute Chronic GVHD after allogeneic PBSCT and BMT: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3685-3691.
- DeMeyer, E.S. Fletchen, M.A. Buchsel, P.C. (1997). Management of Dermatologic Complications of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Case Study. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 1, 95-104.
- Eeltink, C., D. Batchelor, C. Gamel, (2006) *Kanker en Seksualiteit, Veranderingen en gevolgen van de behandeling, Handboek voor verpleegkundigen*, ISBN-13:978-90-811296-1-9.
- Epstein, J.B. Gorsky, M. Epstein, M.S. Nantel, M.D. (2001). Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endo*, 91, 56-61.
- Galbizo, E., Williams, L.A. (2006). Chronic graft-versus-host ziekte. *Oncology Nursing Forum*, 33, 881-3.

Gaziev, D., Lucarelli, G. (2001). Novel approaches to the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 10, 909-923.

Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G., Thomas, E.D. (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donor. *Transplantation*, 18, 295-304.

Gordon M. 1995: Verpleegkundige diagnostiek: proces en toepassing. Lemma BV, Utrecht.

Heusden, N., (1997) Graft-versus-Host Disease. Interne notitie, UMC Utrecht.

Jacobsohn, D.A. Margolis, J. Doherty, J. Anders, V. Vogelsang, G.B. (2002). Graft-versus-host disease: Weight loss and Malnutrition in patients with chronic graft-versus-host ziekte. *Bone Marrow Transplantation*, 29, 231-236.

Jaksch, M., Mattsson, J. (2005) The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 61, 398-409.

Kample, RT., Chang, C., (2007) Central Nervous system graft-versus host disease: report of two cases and literature review. *Bone Marrow Transplantation*, 39, 49-52.

Kim, K.W., Yoon, C.H., Kay, C.S., Lee, E.H., Park, S.Y. (2003): Fasciitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Journal of Clinical Rheumatologie*, 9, 33-6.

Landelijke Werkgroep Verpleegkundige Oncologisch Consulenten. 2000: Landelijke Oncologische Verpleegkundige Richtlijnen. VIKC, Utrecht.

Lans van der M., Graft-versus-Host Disease. interne notitie, Erasmus MC/ DdH, Rotterdam.

Lee, S.J. Cook, E.F. Soiffer, R. Antin, J.H. (2002b). Development and Validation of a Scale to Measure Symptoms of Chronic Graft-versus Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 8, 444-452.

Lee, S.J. Vogelsang, G.B. Flowers, M.E.D. (2003). Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 9, 215-233.

Lloid, M. (1995) Oral complication in the bone marrow transplant recipient. In: P. Buchsel & M. Whedon (Eds.) *Bone marrow transplantation: Blackwell Scientific: Boston: 16-21*

Marshall, S.R. (2006). Technology insight: ECP for the treatment of GVHD-can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nature Clinical Practice Oncology* 3, 302-314.

Marras, TK., Chan, CK., (2003). Obliterative bronchiolitis complicating bone marrow transplantation: *Semin. Resp. critical care med*, 24, 531-42.

- McCloskey, J. C., Bulechek, G. M. (1997) *Verpleegkundige interventies*. De Tijdstroom, Utrecht.
- McFarland, G. K., McFarlane, E.A. (1993) *Nursing diagnosis and intervention*. Mosby- year Book, Inc, St. Louis.
- Mittelviefhaus, H. en Auw-Hadrich, C. (2003). Corneal complications after hematopoietic stem cell transplantation; *Ophthalmologie*.
- Morris, E.S., Hill, G.R., (2007). Advances in the understanding of acute Graft-versus-Host disease. *British Journal of Haematology*, 137, 3-19.
- Nering Bögél, Th. L. (2001). Een nieuw en oud verpleegprobleem, Acute Graft-versus-Host Disease. *Oncologica*, 4, 30-31.
- Ostroff, J.S., & Lesko, L.M. (1991). Psychsexual Adjustment and Fertility Issues. In Whedon, M.B. ed. (1991). *Bone Marrow transplantation: Principles, Practice and Nursing Insights*. Boston: Jones and Bartlett Publishers.
- Petersen, E.J., Lokhorst, H.L. , Verdonck, L.F. (2003) Allogene stamceltransplantatie na niet-myeloablatieve conditionering: gunstige ervaringen bij 21 hoog risicopatiënten met een hematologische maligniteit behandeld in het Universitair Medisch Centrum Utrecht: *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde: Vol 147, No 47, 2328-2332*.
- Potting, C., Uitterhoeve, R., Op Reimer, W. en van Achterberg, T. (2006), The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review: *European Journal of cancer care*.
- Saito, Y., Matsushima, T. (2005). Pericardial graft vs. host disease in a patient with myelodysplastic syndrome following peripheral blood stem cell transplantation. *European Journal of Haematology*, 75, 65-7.
- Sano, Y., Date, H., Nagahiro, I., (2005). Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Annual thorax surgeon*, 79, 1051-2.
- Schaffer, J.V. (2006) The changing face of graft-versus-host disease. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 25, 190-200.
- Seber, A., Khan, S.P. (1996). Unexplained effusions: association with allogeneic bone marrow transplantation and acute or chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 1, 207-11.
- Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R., Thomas, E.D. (1980). Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine*, 69, 204-217.

Shulman, H.M., McDonald, G.B., Matthews, D., Doney, K.C., Kopcky, K.J., Gauvreau, J.M., Thomas, E.D. (1980). An analysis of hepatic venoocclusive ziekte and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology*, 76, 1178 - 1191.

Sonis, S.T. (1989) Oral Complications of Cancer Therapy. In: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (red.). *Cancer-Principles & practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott

Vogelsang, G.B. (2001) How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 97, 1196-1201.

Vogelsang, G.B. & Higman, M.A. (2004) Chronic Graft-versus-Host disease. *British Journal of Haematology*, 125, 435-454.

Vreeke, N.M., (2005) Verlost van kanker. Nog altijd ziek! De ontwikkeling van een multi-disciplinaire richtlijn voor chronische Graft versus Host Disease. Best Practice Project.

Weijer de, R. (2005) Verpleegkundige interventies bij chronische Graft-versus-Host Disease in de mond. Best Practice Project.

Whedon, M. B., Wujcik D. (1997): *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation, Principles, Practice and Nursing Insights*, Jones and Barlett Publishers, Sudbury, Massachusetts, London, P 107-2043.

Woo, S. B. Lee, S.J. Schubert, M.M. (1997). Review: Graft-vs.-host-disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 8, 201-216.

Whedon, M.B. (1991). *Bone Marrow transplantation: Principles, Practice and Nursing Insights*. Boston: Jones and Bartlett Publishers.

Lee, S.J. Vogelsang, G.B. Flowers, M.E.D. (2003). Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 9, 215-233.

Achtergrondinformatie:

www.kwf.nl
www.marrow.org
www.voetverzorging.nl
www.oncoline.nl
www.mooihoofd.nl






Bijlage 1 Meetinstrument Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

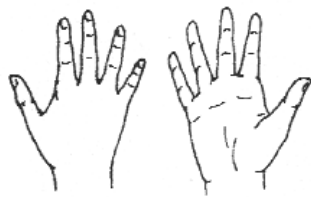
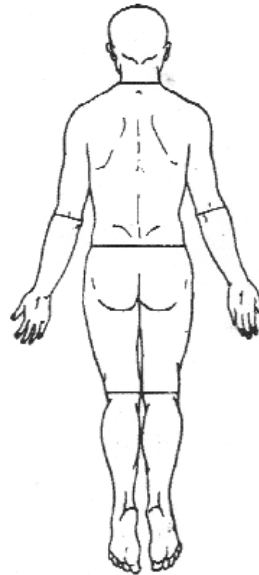
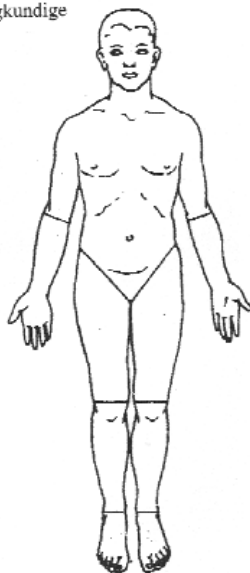
Scoringslijst voor GVHD

naam _____

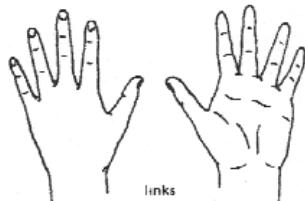
Datum: _____

Naam verpleegkundige _____

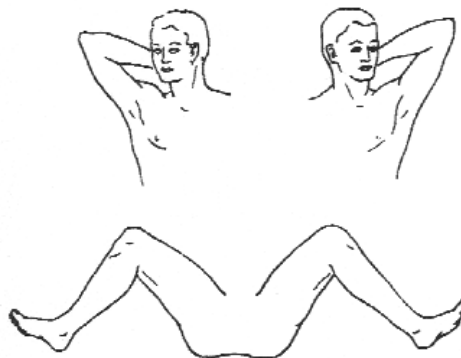
- | | | |
|--------------|---|--|
| blauw |  | roodheid |
| groen |  | verheven huid (voelbare hultjes/ongelijkheden) |
| zwart |  | blaren |
| rood |  | ontvelde huid (open blaren) |
| geel |  | verbeterende huid, nieuwe huid, schilfers |



rechts



links

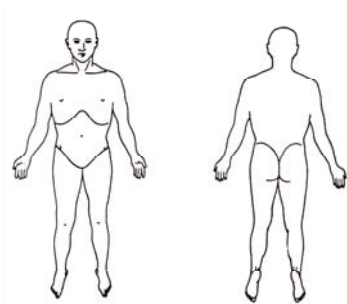


**Bijlage 2 Meetinstrument VU medisch centrum, Amsterdam
Graft-versus-Host reactie**

Soort huiduitslag (kleur, vorm, etc.)

Datum
Transplantatiedag

locatie huiduitslag

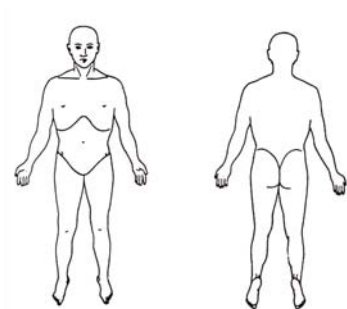


Ontlasting	
Frequentie	Consistentie

Datum
Transplantatiedag

Soort huiduitslag (kleur, vorm, etc.)

Locatie huiduitslag



Ontlasting	
Frequentie	Consistentie

Observatielijst Graft-versus-Host Disease van de darmen

Naam van de patiënt

Datum_

Frequentie (turven)							
Hoeveelheid* (in grammen)							
Bloed							
Slijm							
Weefsel							
Buikkrampen							
Buikpijn							
Misselijkheid							
Orale intake							

Niet aanwezig -
sterk aanwezig +++

Matig aanwezig +

Sterk aanwezig ++

Heel

* 1x per 24 uur invullen door de nachtdienst om 0.00 (aan de hand van vochtbalans of defaecatielijst)

Actiepunten								
--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Actiepunten

1. Pijnmedicatie (zoals paracetamol, morfine pca pomp)
2. Medicatie i.v.m. buikkrampen
3. Anti-emetica
4. Loperamide
5. Hotpacks
6. Voeding (TpV, SV)
7. Vocht
8. Vochtbalans
9. Zassi
10. Defaecatie wegen

Toelichting

- Observatielijst in eerste instantie dagelijks invullen. Na verloop van tijd minder frequent (b.v. 1 à 2 x per week) en/of alleen frequentie / hoeveelheid noteren. Dit in overleg met de arts.
- Noteer op het actieplan: observatielijst GVHD en aankruisen.