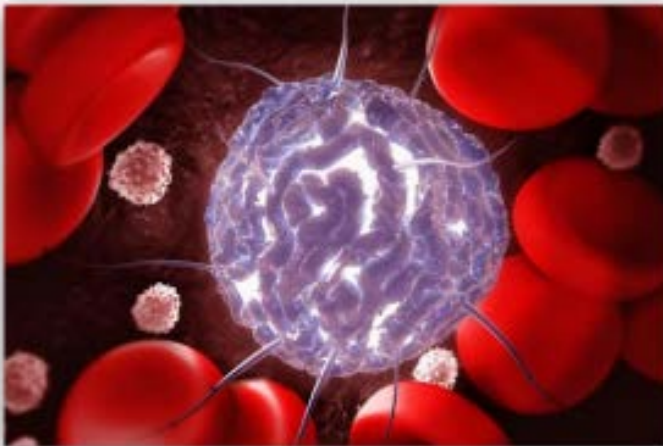


Locatie: Academisch Medisch Centrum

Informatie voor patiënten

Allogene perifere bloed stamceltransplantatie bij patiënten met sikkelcelziekte

met lichte (niet-myeloablatieve) voorbehandeling
(zonder chemotherapie)





Inhoud

Inleiding	3
Perifere Bloedstamcellen.....	4
De donor	6
De mobilisatieprocedure	7
De leukaferese	8
De niet-myeloablatieve voorbereiding (Non- myeloablative Conditionering).....	9
Infusie van de perifere bloedstamcellen.....	12
De herstelperiode.....	12
Graft-versus-host ziekte (GVHD)	13
Infecties	15
Algemene gevolgen.....	16
Tenslotte	17

Inleiding

Uw behandelend arts heeft aan u voorgesteld om een 'niet-myeloablatieve' stamcel transplantatie ter behandeling van uw sikkelcelziekte te ondergaan. Dit is een behandeling waarbij u stamcellen van een donor, meestal uw broer of zus, ontvangt zonder dat uw eigen beenmerg wordt uitgeschakeld door hoge dosis chemotherapie en/of hoge dosis bestraling. Er wordt namelijk behandeld met een antilichaam tegen uw afweercellen (alemtuzumab) en relatief lage dosis bestraling.

In dit boekje wordt eerst algemene informatie over stamcel transplantatie met deze relatief lichte voorbereiding gegeven. Daarna komen de verschillende onderdelen van deze behandeling aan bod, in dezelfde volgorde als u ze tijdens de behandeling zal tegenkomen.

Veel informatie over de behandeling zal in gesprekken met uw arts, de stamceltransplantatie coördinator en verpleegkundige aan de orde komen. Deze informatie is bedoeld als aanvulling daarop.

Perifere Bloedstamcellen

Om te kunnen begrijpen wat stamcellen zijn en wat het nut is van een transplantatie met deze cellen, is het nodig om iets te weten over bloedcellen.

Bloed bestaat uit een vloeistof waarin zich bloedcellen bevinden. Er zijn drie verschillende soorten bloedcellen: rode bloedcellen (erythrocyten), witte bloedcellen (leukocyten) en bloedplaatjes (trombocyten). Deze cellen hebben allemaal een eigen functie:

- De rode bloedcellen zorgen ervoor dat de ingeademde zuurstof vanuit de longen door het lichaam wordt vervoerd. Bij sikkelcelziekte zijn deze cellen afwijkend. Doordat de afwijkende 'sikkel' hemoglobine moleculen lange draden met elkaar vormen, nemen de sikkel rode bloedcellen de langwerpige sikkelvorm aan. Dit geeft dan aanleiding tot afbraak van rode bloedcellen (bloedarmoede), afsluiting van bloedvaten (pijnlijke crises) en veel andere orgaanproblemen.
- De witte bloedcellen zorgen voor de afweer tegen infecties;
- De bloedplaatjes spelen een belangrijke rol bij de bloedstolling.

Al deze bloedcellen worden gemaakt in het beenmerg. Het beenmerg zit in de botten. In het beenmerg bevinden zich de moedercellen, ook wel stamcellen genoemd, die zich kunnen delen en ontwikkelen tot deze verschillende soorten bloedcellen.

Door toediening van groeifactoren kunnen deze stamcellen tijdelijk in het bloed terecht komen.

Groeifactoren zijn hormonen die het beenmerg stimuleren. Zodra de stamcellen in het bloed terecht zijn gekomen kunnen ze uit het bloed van de donor worden

verzameld en na bewerking per infuus via de bloedbaan aan de patiënt worden gegeven: **de transplantatie**. Na de transplantatie zoeken de stamcellen van de donor hun plaats in uw beenmerg op en zorgen daar voor de aanmaak van nieuwe bloedcellen.

Onder de witte bloedcellen bevinden zich de zogenaamde lymfocyten. Onder normale omstandigheden beschermen lymfocyten het lichaam tegen het binnendringen van bacteriën, virussen en schimmels maar ook vreemde cellen. Dus bij een onvoorbereide transplantatie zouden uw eigen lymfocyten de stamcellen van de donor aanvallen en niet de kans geven om zich te nestelen. Dat wordt afstoting van de transplantatie genoemd. Om dat te voorkomen, wordt u voor behandeld met een antistof (alemtuzumab) en lage dosis bestraling. Meer hierover leest u verderop in het tekst.

De getransplanteerde donor lymfocyten kunnen op hun beurt de 'oude' stamcellen van de patiënt als vreemd herkennen en proberen deze uit te schakelen. Dit zal ervoor zorgen dat de stamcellen van de patiënt geen bloedcellen en dus ook geen sikkcelcellen meer kunnen aanmaken. De 'nieuwe' stamcellen (afkomstig van de donor) zullen gezonde (normale) rode bloedcellen aanmaken. De keerzijde hiervan betreft de zogeheten graft-versus-host (transplantaat-versus-ontvanger) ziekte (GVHD), waarbij donorlymfocyten gezonde weefsels van de patiënt als vreemd herkennen en aanvallen. De kans hierop is met de bovengenoemde voorbereiding (alemtuzumab + bestraling) klein, mits de afweer onderdrukkende medicatie die ter voorkoming daarvan wordt gebruikt, trouw wordt ingenomen. Hierop komen we later terug.

De donor

Als u broers of zussen heeft, zouden zij geschikt kunnen zijn als stamceldonor. Hiervoor is het noodzakelijk dat het weefseltype van patiënt en donor overeenkomt. Bij ieder mens bevinden zich op de celwand bepaalde erfelijke kenmerken, zogeheten HLA-eiwitten (HLA is een afkorting van Human Leukocyte Antigen). De structuur van deze HLA-eiwitten wordt via beide ouders overgeërfd. De kans dat een broer of een zus van dezelfde ouders gelijke HLA-eiwitten heeft als de patiënt, bedraagt 25%. We noemen dit HLA-identiek. Omdat kinderen de helft van hun genetische informatie van hun vader en de andere helft van hun moeder krijgen, zijn ouders en kinderen in het algemeen niet HLA-identiek aan elkaar.

Als u geen broers of zussen heeft, of zij niet HLA-identiek blijken, kan in de "donorbank" gezocht worden naar een onverwante donor. Dit is een internationaal bestand, waarin bijna 14 miljoen mensen geregistreerd staan. Het zoeken naar een geschikte onverwante donor gebeurt via de donorbank (Matchis) en neemt in het algemeen 6-8 weken in beslag. De kans een onverwante donor te vinden is afhankelijk van de etnische achtergrond van de patiënt. Meeste donoren zijn van Westerse Kaukasische achtergrond. De kans op het vinden van een HLA-identieke onverwante donor voor sikkcelpatiënten is niet groot (ongeveer 10%).

Als een broer of zus van u HLA-identiek is, wordt hij/zij medisch onderzocht door een arts op onze polikliniek om goedgekeurd te worden voor donatie. Dit is altijd een andere arts dan uw eigen behandelend arts. Het komt soms voor dat een HLA-identieke broer na deze keuring wordt afgewezen als donor.

In zeldzame gevallen wordt een broer of zus wel goedgekeurd als donor maar bestaat er een risico op het overdragen van een virus, zoals hepatitis. U wordt dan expliciet om uw toestemming gevraagd. Dit zal alleen voorkomen indien de artsen van onze afdeling het risico aanvaardbaar vinden en er geen onverwante donor beschikbaar zou zijn.

Ook een onverwante donor moet medisch goedgekeurd worden. Dit gebeurt in het betreffende donorcentrum. Omdat hiervoor soms extra onderzoeken bij de donor nodig zijn, kan het gebeuren dat de datum van transplantatie uitgesteld moet worden.

De mobilisatieprocedure

Het proces waarbij de perifere bloedstamcellen van de donor zich vanuit het beenmerg naar het bloed verplaatsen, wordt mobilisatie genoemd. Uw donor krijgt groeifactoren toegediend om stamcellen in het bloed te verkrijgen. Deze groeifactor, die G-CSF (Neupogen) heet, wordt tweemaal per dag thuis toegediend door middel van een injectie onder de huid, gedurende 4 dagen. Daarna is het moment gekomen om de bloedstamcellen te verzamelen.

De leukaferese

De leukaferese wordt gedaan met behulp van een speciaal apparaat.

Bij een familiedonor vindt leukaferese in het AMC plaats en is de procedure als volgt: bij de donor wordt een infuus in beide elleboogsplooiën geplaatst. Indien uw donor moeilijk te prikken is, zal er een speciaal infuus in de lies worden geplaatst. Het infuus wordt aangesloten op het leukaferese-apparaat. Dit apparaat filtreert de stamcellen uit het bloed. Deze worden in een apart zakje opgevangen. Voor het verzamelen van voldoende stamcellen volstaat meestal 1 leukaferese maar soms zijn 2 leukafereses nodig. Per dag wordt één leukaferese gedaan, deze duurt ongeveer 4 tot 6 uur.

In het laboratorium voor celtherapie wordt bekeken of er voldoende stamcellen zijn verzameld. Als er voldoende stamcellen zijn geoogst is de donor klaar, echter als er niet voldoende stamcellen geoogst zijn, is het nodig om de volgende dag de leukaferese te herhalen. De verzamelde stamcellen worden in het laboratorium bewerkt en vervolgens aan u toegediend. Indien er meerdere leukafereses nodig zijn om voldoende stamcellen te oogsten vindt de teruggave van de stamcellen, de transplantatie, 's morgens en 's avonds plaats.

Bij een onverwante donorprocedure vindt deze procedure in een donorcentrum plaats. Zodra voldoende stamcellen zijn geoogst, worden deze binnen 1 dag naar het AMC gebracht. Na een korte telling en eventuele bewerking in ons laboratorium, worden de stamcellen aan u toegediend.

Incidenteel worden stamcellen direct geogst uit het beenmerg. Dit gebeurt bij de donor onder algehele narcose op een operatiekamer.

De niet-myeloablatieve voorbereiding (Non-myeloablative Conditioning)

Myeloablatie betekent wegbranden van het beenmerg. Een myeloablatieve voorbehandeling dient dus niet alleen om de afweercellen van de patiënt uit te schakelen maar ook om de kwaadaardige cellen in het lichaam van de patiënt aan te vallen. Niet-myeloablatief houdt dus in dat het doel van de behandeling niet het wegbranden van het beenmerg is. Het belangrijkste doel bij deze behandeling is om de afweer van de patiënt uit te schakelen, zodat de stamcellen van de donor niet worden afgestoten en zich ongestoord kunnen nestelen. Oorspronkelijk werd bij een allogene stamceltransplantatie ter voorbereiding op de transplantatie hoge dosis chemotherapie en/of bestraling (myeloablatieve conditionering) gegeven. Dit werd vooral bij mensen met kwaadaardige bloedziekten gedaan. De hoge dosis chemotherapie heeft een extra celdodend effect, waarmee nog aanwezige kankercellen uitgeschakeld worden. Omdat deze behandeling zeer zwaar is en veel (ernstige) bijwerkingen tot gevolg kan hebben, wordt bij mensen > 40 jaar of niet fitte jonge mensen, een voorbereiding met lage dosis chemotherapie in combinatie met lage dosis bestraling gebruikt. Deze voorbereiding heet 'reduced intensity conditionering'. Deze behandeling legt de afweer van de patiënt plat, waardoor de donorcellen de kans krijgen om zich te nestelen in het beenmerg van de patiënt. Zonder deze voorbereidende behandeling zouden de donorstamcellen worden afgestoten. Hoewel de 'reduced

intensity conditioning' (lage dosis chemotherapie en bestraling) veel lichter is en goed wordt verdragen, is deze behandeling bij sikkelcelpatiënten minder effectief gebleken. Bij het toepassen van deze behandeling bij sikkelcelpatiënten waren er toch teveel afstotingen. Dit komt waarschijnlijk doordat de afweer bij sikkelcelpatiënten zeer actief is en met deze behandeling niet voldoende wordt uitgeschakeld. Hierdoor kunnen de stamcellen van de donor nog worden afgestoten. De lichte (niet-myeloablatieve) behandeling met het antistof alemtuzumab en lage dosis bestraling (zonder chemotherapie) legt de afweer van de patiënt met sikkelcelziekte beter (krachtiger) plat en geeft zo de donorstamcellen de kans om zich te nestelen. De kans op afstoting bij deze behandeling is veel kleiner (<10%). Het kan zijn dat u uiteindelijk tegelijkertijd stamcellen van uzelf én van uw donor blijft houden. Dit heet gemengd beenmerg (chimerisme). U kan desondanks wel genezen van uw sikkelcelziekte, omdat de rode bloedcellen vaak volledig van de donorstamcellen afkomstig zijn. Om de kans op afstoting verder te verkleinen, zult u vanaf 3 maanden voor de transplantatie starten met gebruik van hydroxyurea (hydrea) en azathioprine. Het doel van deze voorbehandeling is om uw afweercellen (T cellen) te verzwakken zodat ze de stamcellen van de donor niet kunnen afstoten. Daarnaast zorgt deze voorbehandeling dat de aanmaak van rode sikkelcellen afgeremd wordt wat de kans op een succesvolle transplantatie ook vergroot.

Om het samengaan van stamcellen van u en de donor mogelijk te maken en om te voorkomen dat de stamcellen van de donor worden afgestoten of dat de afweercellen van de donor uw lichaam aanvallen, moet u na de transplantatie langere tijd (minimaal 1,5 jaar) een afweer onderdrukkend medicijn (sirolimus) gebruiken. Het gebruik van dit middel is van groot belang en mag

nooit zonder overleg gestopt worden. Bij bijwerkingen moet u zo snel mogelijk overleggen met uw behandelend arts om samen naar een alternatieve oplossing te zoeken.

Samengevat, bestaat de voorbereiding op de stamceltransplantatie als behandeling van sikkelcelziekte uit 4 delen:

- 1) Gebruik van hydroxyurea (hydrea) en azathioprine gedurende ongeveer 3 maanden.
- 2) (wissel-)transfusie 8 tot dagen voor de stamceltransplantatie. Hierbij streven wij ernaar om het percentage sikkelcellen te verlagen naar 30% of lager. Ook dit komt de innesteling van de stamcellen van de donor ten goede.
- 3) Vanaf dag -7 tot en met dag -3 voor de transplantatie wordt alemtuzumab toegediend via een infuus of PICC-lijn u bent dan opgenomen.
- 4) Lage dosis totale lichaamsbestraling (TBI, naar het Engelse "Total Body Irradiation") 2 dagen voor de transplantatie. De wel en niet te bestralen weefsels worden gemeten met een simulator. Dit is een apparaat waarmee men de radiotherapie kan nabootsen en zo het uiteindelijk te bestralen gebied kan meten. U krijgt hiervoor een intakegesprek op de afdeling Radiotherapie van het AMC.

De TBI wordt één keer gegeven en duurt een paar minuten. De hele sessie neemt zo'n 20 minuten in beslag. In deze tijd wordt u goed neergelegd en wordt de bestraling precies afgesteld. Gedurende de TBI moet u stil blijven liggen en heeft u slechts contact met de laboranten via de intercom. U kunt muziek meenemen om te kunnen ontspannen tijdens de radiotherapie. De radiotherapie vindt plaats op de dag van de transplantatie.

De bestraling kan tijdelijk misselijkheid, braken en vermoeidheid veroorzaken.

Infusie van de perifere bloedstamcellen

De stamcellen van uw donor worden teruggegeven via het infuus. Het transplantaat bestaat uit een zakje te vergelijken met een bloedtransfusie, maar minder rood. Het transplantaat is één dag voorafgaande aan de transplantatie bij de donor geoogst.

Familie en vrienden mogen bij de transplantatie aanwezig zijn, evenals uiteraard uw donor als het een familiedonor betreft.

De herstelperiode

Na een paar weken gaat het nieuwe beenmerg uitgroeien en krijgt het tevens de overhand. Uw eigen beenmerg verdwijnt langzaam. Deze behandeling is alleen maar mogelijk door gebruik van sterke afweer onderdrukkende medicijnen, zoals sirolimus. Dit medicijn kan bijwerkingen veroorzaken, zoals misselijkheid, spierkrampen en spierpijn, hoofdpijn, pijnlijke mond, diarree en verhoogde bloeddruk. Om de dosering van sirolimus goed in te stellen, worden op de poli bloedspiegels gemeten. **U wordt daarom verzocht de sirolimus de dag van het polibezoek niet thuis al in te nemen maar pas op de poli na de bloedafname.**

De eerste 3 tot 4 maanden komt u minimaal wekelijks op de polikliniek. Na deze periode en bij goede instelling van de dosering, worden de controles langzaam afgebouwd.

De sirolimus wordt na ongeveer 1,5 jaar langzaam afgebouwd. Indien er geen aanwijzingen zijn voor afstoting, kan de afbouw voortgezet worden. Indien er wel afstoting dreigt te ontstaan, wordt sirolimus dosering weer verhoogd.

De belangrijkste bijwerking die na een stamceltransplantatie kan optreden, is de zogenaamde omgekeerde afstotingsreactie. Deze wordt veroorzaakt door afweercellen uit het transplantaat die zich richten tegen lichaamscellen van de patiënt, de zogenaamde "Graft-versus-Host ziekte" (GVHD). Een belangrijk voordeel van de niet-myeloablatieve voorbereiding (alemtuzumab + lage dosis bestraling) is dat de kans op graft-versus-host-ziekte hierbij zeer klein is. Van de patiënten die tot nu toe deze behandeling hebben gehad en hun sirolimus volgens voorschrift hebben gebruikt, heeft niemand graft-versus-host-ziekte gehad. Hoewel de kans op het optreden van graft-versus-host-ziekte bij u klein is, wordt het hieronder toch uitvoerig beschreven.

Graft-versus-host ziekte (GVHD)

Er bestaan 2 vormen van GVHD: acuut en chronisch.

• Acute GVHD

Bij een klassieke stamceltransplantatie wordt GVHD als acuut beschouwd wanneer het in de eerste 3 maanden na de transplantatie ontstaat. Soms wordt het uitgelokt door het afbouwen van de afweer onderdrukkende medicijnen (sirolimus).

Vooraf de huid, darmen en lever zijn gevoelig voor acute GVHD. Het vroegste verschijnsel van acute GVHD is meestal roodheid van de huid. De roodheid kan zich verspreiden over een groter gedeelte van het lichaam, alsof het door de zon is verbrand. Hierbij kan ook koorts

optreden. Bij GvHD van de darmen kan krampende buikpijn met ernstige diarree ontstaan waarbij patiënten grote hoeveelheden vocht verliezen. Geelzucht (gele huid en ogen) kan een teken zijn dat de GVHD ook in de lever actief is.

De diagnose GVHD wordt altijd bevestigd met weefselonderzoek, dat wil zeggen een huid-, darm- of leverbiopsie. De behandeling is afhankelijk van de ernst. Lichte vormen van GVHD van de huid worden behandeld met prednisoncrème. Voor ernstige vormen is behandeling met prednisontabletten of -infuus nodig. Deze behandeling is vaak maar niet altijd effectief. Acute GVHD kan overgaan in chronische GVHD.

• **Chronische GVHD**

Chronische GVHD manifesteert zich op een andere wijze en kan voorkomen met of zonder voorafgaande acute GVHD. Chronische GVHD bestaat vaak uit droge ogen en een droge, soms pijnlijke mond. Daarnaast kunnen pigmentveranderingen van de huid optreden en in ernstige gevallen verstijving van de huid. Ook kan de werking van de lever en/of van de longen aangetast zijn. Chronische GVHD kan een reden zijn om de afweer onderdrukkende medicijnen tijdelijk niet, en vervolgens zeer langzaam af te bouwen en eventueel prednison of andere middelen toe te voegen.

Het is belangrijk te weten dat GVHD voor mensen met kwaadaardige ziektes niet alleen negatieve aspecten heeft. Patiënten die GVHD doormaken, hebben in het algemeen namelijk minder kans op terugkeer van de ziekte. Dit komt omdat het graft-versus-tumor effect en GVHD in feite uitingen zijn van dezelfde activiteit van de lymfocyten van de donor. In geval van GVHD tegen de gezonde weefsels van de patiënt, in geval van graft-versus-tumor effecten tegen de tumorcellen van de patiënt. Omdat bij sikkelcelziekte het doel van de

behandeling niet het bestrijden van kwaadaardige cellen is maar de vervanging van eigen stamcellen door gezonde stamcellen, hebben we bij u geen graft-versus-tumor effect nodig. Uw behandeling is dan ook zo ingesteld dat er graft-versus-tumor effect hoeft op te treden en daarmee is ook de kans op GVHD veel kleiner.

Infecties

Door de voorbehandeling met alemtuzumab) en het afweer onderdrukkende medicijn sirolimus die u moet gebruiken om afstoting en (GVHD) te voorkomen, bent u vatbaar voor infecties. Uit voorzorg krijgt u daarom medicijnen die infecties met bepaalde bacteriën en virussen kunnen voorkomen: cotrimoxazol (Bactrimel), fenticilline (broxil) en valaciclovir (Zelitrex). Deze medicijnen gebruikt u zolang u sirolimus gebruikt (dus minimaal 1,5 jaar).

De eerste maanden na de transplantatie wordt uw bloed één keer per week gecontroleerd op het verschijnen van het cytomegalovirus (CMV), indien u of de donor deze infectie in het verleden heeft doorgemaakt. Deze infectie kan zonder duidelijke klachten zijn verlopen maar het virus blijft aanwezig in witte bloedcellen. Door de verminderde afweer na de stamceltransplantatie kan een CMV infectie opvlammen en problemen veroorzaken. Het virus geeft echter niet direct klachten. Met de bloedtest kan een infectie in een vroeg stadium worden ontdekt en behandeld. Zodra het CMV aantoonbaar is, zult u gedurende tenminste twee weken behandeld worden met een antiviral medicijn (Valcyte), dat u thuis kunt innemen.

Algemene gevolgen

Een allogene stamceltransplantatie, ook met de lichte voorbehandeling die u gaat ondergaan, kan leiden tot vermoeidheid en weinig eetlust. Dit zal vooral de eerste 3 maanden het geval zijn, maar kan ook langer aanhouden. Dit is deels ook afhankelijk van het optreden van eventuele complicaties.

Vaak bestaat angst om infecties op te lopen. De meeste infecties zijn echter afkomstig van bacteriën of schimmels die u zelf bij u draagt. Het is niet nodig een geïsoleerd bestaan te leiden. Wel is het verstandig om direct contact met zieke mensen te vermijden en de eerste drie maanden na de transplantatie geen grote mensenmassa's op te zoeken.

Ongeveer 3 maanden na stoppen van het afweer onderdrukkende medicijn (sirolimus) wordt begonnen met vaccinaties. Dit betreft revaccinaties zoals die op de kinderleeftijd worden gegeven (difterie, polio en tetanus) en daarnaast vaccinaties tegen meningococcon, pneumococcon en Haemophilus influenzae. Indien er sprake is van chronische GVHD, worden de vaccinaties uitgesteld. Jaarlijks dient de patiënt een grieprik te krijgen. Ook wordt geadviseerd de personen die samenleven met de patiënt (gezin) een grieprik te geven.

De kans op onvruchtbaarheid door deze transplantatie met de lichte (niet-myeloablatieve) voorbehandeling is zeer klein. Medisch gezien is het niet nodig om seksueel contact te vermijden maar de behoefte hieraan kan door de hele behandeling en eventuele complicaties verminderd zijn. Wel is belangrijk om gedurende gebruik van afweer onderdrukkende medicatie (sirolimus) goede anticonceptie te gebruiken. Gebruik van dit soort middelen kan tot aangeboren afwijkingen leiden.

Tenslotte

Wij hopen u met deze informatie voldoende geïnformeerd te hebben. Hopelijk heeft dit een bijdrage geleverd aan het maken van een weloverwogen keuze voor het wel of niet ondergaan van de niet-myeloablatieve voorbereiding en de stamceltransplantatie.

Als u na het lezen nog vragen heeft, aarzel dan niet om deze te stellen aan uw arts of stamcelcoördinator. Schrijf uw vragen zo nodig op een briefje.

Hieronder een aantal adressen en telefoonnummers die van dienst kunnen zijn:

- Polikliniek oncologie/ hematologie 020-5662096
- Verpleegafdeling F6 Zuid 020-5666677
- Stamceltransplantatie coördinator 020-5666238
- 020-5669111 sein 59630
- Stichting Hematon, Postbus 8152, 3503 RD Utrecht. www.hematon.nl
- Adolescents en Young Adults (AYA) met kanker. www.aya4net.nl
- Informatieboekje uitgegeven door patiëntcontactgroep SCT in samenwerking met Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen (SIG NSV)