

Informatie voor patiënten

Allogene perifere bloed stamceltransplantatie met minder intensieve voorbehandeling (RIST)

Inhoud

Inleiding	3
Perifere Bloedstamcellen	4
De donor	5
De mobilisatieprocedure.....	7
De leukaferese	7
De Reduced Intensity Stem cell Transplantation (RIST) .	9
Infusie van de perifere bloedstamcellen	11
De herstelperiode	11
Graft-versus-host ziekte (GVHD).....	12
Infecties	14
Algemene gevolgen	15
Tenslotte	17

Datum opnamedag

Afdeling / locatie

Tijdstip

Inleiding

Uw behandelend arts heeft aan u voorgesteld om een "Reduced Intensity Stem cell Transplantation" (RIST) te ondergaan. Dit is een behandeling waarbij u stamcellen van een donor ontvangt zonder dat uw eigen beenmerg volledig wordt uitgeschakeld door hoge dosis chemotherapie en/of bestraling. Er wordt namelijk gekozen voor een voorbehandeling met een veel lagere dosis chemotherapie en/of bestraling.

Eerst wordt algemene informatie over de RIST gegeven. Daarna komen de verschillende onderdelen van de RIST aan bod, in dezelfde volgorde als u ze tijdens de behandeling zal tegenkomen. De informatie geldt zowel voor transplantaties van familiedonoren als van onverwante donoren (matched unrelated donor, MUD). Voor patiënten die een RIST van een onverwante donor krijgen, is een bijlage toegevoegd.

Veel informatie over de behandeling zal in gesprekken met uw arts, de stamceltransplantatie coördinator en verpleegkundige aan de orde komen. De procedure van het traject en het inplannen van de transplantatie zal ook doorgenomen worden door de stamcelcoördinator. Deze informatie is bedoeld als aanvulling daarop. De stamcelcoördinator zal de stamceltransplantatie inplannen.

Perifere Bloedstamcellen

Om te kunnen begrijpen wat perifere bloedstamcellen 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.
- 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. 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. Deze cellen worden perifere bloedstamcellen genoemd. Groeifactoren zijn hormonen die het beenmerg stimuleren. De perifere bloedstamcellen kunnen uit het bloed van de donor worden verzameld en na bewerking per infuus via de bloedbaan aan de patiënt worden gegeven.

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 een RIST.

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

Hieronder een aantal adressen en telefoonnummers waar u wellicht iets aan hebt:

- Polikliniek oncologie/ hematologie 020-5662096
- Verpleegafdeling F6 Zuid 020-5666090
- Stamceltransplantatie coördinator 020-5669111 sein 59630

- Integraal Kankercentrum Nederland, lokatie Amsterdam 020-3462555
- Voorlichtingscentrum Nederlandse Kankerbestrijding, Delflandlaan 17, 1062 EA Amsterdam, tel 0800-022 6622
- SCT contactgroep, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam www.sct.nfk.nl
- Informatieboekje uitgegeven door patiëntcontactgroep SCT in samenwerking met Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen (SIG NSV)

Een jaar na de RIST 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 RIST leidt waarschijnlijk niet tot onvruchtbaarheid. De meeste patiënten hebben echter in een voorafgaande behandeling hoge dosis chemotherapie gekregen die dit wel kunnen veroorzaken. Bij mannen die nog vruchtbaar zijn en een mogelijke kinderwens in de toekomst hebben, bestaat de mogelijkheid om voorafgaand aan de RIST sperma in te vriezen. Bij zowel mannen als vrouwen worden na de transplantatie spiegels van geslachtshormonen gecontroleerd en zo nodig (vooral bij vrouwen) hormonen voorgeschreven.

Medisch gezien is het niet nodig om sexueel contact te vermijden maar de behoefte hieraan kan door de hele behandeling en eventuele complicaties verminderd zijn. Bij vrouwen kan door de bestraling en eventuele chronische GVHD of de overgang een droge vagina ontstaan. Bij mannen kan door chronische GVHD de penis geïrriteerd raken. Seksueel contact kan hierdoor pijnlijk zijn. Het is goed om dit bij uw arts of verpleegkundige aan te geven, zodat naar een oplossing kan worden gezocht

Voordat deze perifere bloedstamcellen gegeven worden, wordt u behandeld met hoge dosis chemotherapie en vaak ook bestraling, afhankelijk van uw behandelingsschema. Het toedienen van de verzamelde perifere bloedstamcellen is de stamceltransplantatie. Na de transplantatie zoeken de perifere bloedstamcellen 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 T-lymfocyten (T-cellen). Onder normale omstandigheden beschermen T-cellen het lichaam tegen het binnendringen van bacteriën, virussen en schimmels. De getransplanteerde donor T-cellen kunnen echter ook achtergebleven tumorcellen bij de patiënt als vreemd herkennen en proberen deze uit te schakelen. Dit wordt het graft-versus-tumor effect genoemd en is een belangrijk onderdeel van het effect van de RIST. De keerzijde hiervan betreft de zogeheten graft-versus-host (transplantaat-versus-ontvanger) ziekte, waarbij donorlymfocyten gezonde weefsels van de patiënt als vreemd herkennen en aanvallen. 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 kinderen van dezelfde ouders gelijke HLA-eiwitten hebben, bedraagt ongeveer 25%. We noemen dit HLA-identiek. Ouders en kinderen van een persoon zijn daarom in het algemeen niet HLA-identiek.

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 Europdonor en neemt in het algemeen 2-4 maanden in beslag. De kans een onverwante donor te vinden is afhankelijk van uw etnische achtergrond.

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. Er kan dan alsnog voor gekozen worden een onverwante donor te zoeken. 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 of niet tijdig een 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

doorgemaakt. Deze infectie kan zonder duidelijke klachten zijn verlopen maar het virus blijft aanwezig in witte bloedcellen. Door de verminderde afweer na de RIST 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.

Wanneer er GVHD optreedt waarvoor prednison moet worden gegeven, bestaat er een toegenomen kans op CMV. In dat geval wordt uit voorzorg Valcyte gegeven. Indien u een RIST krijgt van een onverwante donor, vindt tevens controle plaats op het EBV (Pfeiffer-)virus. Ook hiervoor geldt dat vroegtijdige onderkenning problemen kan voorkomen.

Algemene gevolgen

Een RIST kan leiden tot vermoeidheid en weinig eetlust. Dit kan lang aanhouden en een deel van de patiënten krijgt hun vroegere conditie niet terug. 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 RIST geen grote mensenmassa's op te zoeken.

doormaken hebben in het algemeen minder kans op terugkeer van de ziekte (graft-versus-tumor effect). Ook chronische GVHD kan echter ernstig verlopen en geeft een verhoogd risico op ernstige infecties.

Complicaties na de RIST doen zich meestal voor in het eerste jaar na de transplantatie. Deze zijn soms ernstig en kunnen zelfs tot overlijden leiden. De kans om aan complicaties te overlijden is ongeveer 10-15% (bij onverwante donoren wat hoger dan bij familiedonoren). Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door ernstige GVHD en/of ernstige infecties.

Het doel van de RIST is uiteraard genezing. Helaas geldt dat deze intensieve behandeling niet voor alle patiënten afdoende is en de kans bestaat dat de ziekte terugkomt. Dit is afhankelijk van details van uw ziektebeeld, er kan dan ook geen algemene informatie over gegeven

Infecties

Door de RIST en de afweeronderdrukkende medicijnen bent u vatbaar voor infecties. Uit voorzorg krijgt u daarom medicijnen die infecties met bepaalde bacteriën en virussen kunnen voorkomen: cotrimoxazol (Bactrimel) en valaciclovir (Zelitrex). Deze medicijnen gebruikt u tot ruim een jaar na de RIST en langer als er sprake is van chronische GVHD.

De eerste maanden nadat u ontslagen bent, 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

transplantatie uitgesteld moet worden. Indien u een transplantatie van een onverwante donor krijgt, dient u zich dan ook te realiseren dat de transplantatiedatum een streefdatum is, die tot vrij kort voor opname nog aangepast kan 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 toegediend door middel van een injectie onder de huid, gedurende 4 ½ dag. Daarna is het moment gekomen om de bloedstamcellen te verzamelen. Dit verzamelen gaat via een speciaal apparaat en wordt leukaferese genoemd.

De leukaferese

Het verzamelen, ook wel oogsten genoemd, van perifere bloedstamcellen gebeurt door middel van leukaferese. De leukaferese wordt gedaan met behulp van een speciaal apparaat, het "leukaferese-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 centrifugeert

de perifere bloedstamcellen uit het bloed. Deze worden in een apart zakje opgeslagen. Voor het verzamelen van voldoende perifere bloedstamcellen volstaat meestal 1 leukaferese maar soms zijn 2 of 3 leukafereses nodig. Per dag wordt één leukaferese gedaan, deze duurt ongeveer 4 tot 6 uur.

In het laboratorium wordt bekeken of er voldoende bloedstamcellen zijn verzameld. Als er voldoende stamcellen geoogst zijn, wordt het toedienen van de G-CSF bij uw donor gestaakt en kan het infuus verwijderd worden. Als er echter niet voldoende stamcellen geoogst zijn, is het nodig om de volgende dag de leukaferese te herhalen. De verzamelde perifere bloedstamcellen worden per dag in het laboratorium bewerkt en vervolgens aan u toegediend.

Bij een onverwante donorprocedure vindt deze procedure in een donorcentrum plaats. Zodra voldoende stamcellen zijn geoogst, worden deze binnen 1 tot 2 dagen naar het AMC gebracht. Na een korte bewerking in ons laboratorium, worden de stamcellen aan u toegediend.

Bij een onverwante donor worden de stamcellen soms direct uit het beenmerg in plaats van het perifere bloed geoogst. Dit gebeurt bij de donor onder algehele narcose op een operatiekamer. Bij een familiedonor gebeurt dit alleen bij uitzondering, wanneer het niet lukt om uit het perifere bloed voldoende stamcellen te verkrijgen.

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 leverbiopt. 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. De kans op het optreden van enige mate van GVHD is ongeveer 50 procent (bij onverwante donoren wat hoger dan bij familiedonoren). 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 aangetast zijn.

Chronische GVHD kan een reden zijn om de afweeronderdrukkende medicijnen tijdelijk niet, en vervolgens zeer langzaam af te bouwen en eventueel prednison of andere middelen toe te voegen. Iets meer dan de helft van de patiënten ontwikkelt chronische GVHD (bij onverwante donoren wat vaker dan bij familiedonoren). Voor het merendeel verloopt dit mild en is hier goed mee te leven. Bovendien heeft GVHD niet alleen negatieve aspecten. Patiënten die dit

De eerste 3 tot 4 maanden komt u minimaal wekelijks op de polikliniek. Na deze periode wordt beoordeeld of gestart kan worden met het afbouwen van de afweeronderdrukkende medicijnen. De belangrijkste bijwerkingen treden vaak pas na een aantal weken tot maanden op en kunnen bestaan uit zogenaamde omgekeerde afstotingsreacties. Deze worden veroorzaakt door afweercellen uit het transplantaat die zich richten tegen lichaamscellen van u, de zogenaamde "Graft-versus-Host Disease" (GVHD) . Dit wordt hieronder 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. Bij de RIST is echter bekend dat acute GVHD ook wat later kan ontstaan. Soms wordt het uitgelokt door het afbouwen van de afweeronderdrukkende medicijnen.

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. Daarnaast kan krampende buikpijn met ernstige diarree ontstaan waarbij patiënten grote hoeveelheden vocht verliezen. Geelzucht (gele huid en

De Reduced Intensity Stem Cell Transplantation (RIST)

Oorspronkelijk werd bij een allogene stamceltransplantatie ter voorbereiding op de transplantatie hoge dosis chemotherapie en/of bestraling (radiotherapie) gegeven. Dit heeft een extra celdodend effect, waarmee nog aanwezige kankercellen uitgeschakeld worden. Deze behandeling wordt op dit moment alleen nog toegepast bij patiënten tot 40 jaar, die dit beter kunnen verdragen. De complicaties van deze behandeling zijn namelijk groot en de kans erop neemt toe met het stijgen van de leeftijd.

Bij een RIST wordt een lage dosis bestraling, vaak in combinatie met een lage dosis chemotherapie toegediend, waardoor uw eigen afweer tijdelijk wordt vermindert. Hierdoor krijgen de donorcellen de kans zich te nestelen in uw beenmerg (ze zouden anders worden afgestoten). U heeft dan aanvankelijk stamcellen van uzelf én van uw donor. Dit heet gemengd beenmerg (chimerisme). Na verloop van tijd nemen de donorcellen de bloedaanmaak helemaal over. Soms blijft een klein deel van het eigen beenmerg nog functioneren en kan men in het bloed van de patiënt zowel de eigen als de donorcellen aantonen. Om het aanvankelijke samengaan van stamcellen van u en de donor mogelijk te maken, zijn afweeronderdrukkende medicijnen zoals cyclosporine (Neoral) en mycofenolaat mofetil (Cellcept) van groot belang. Omdat de lichte chemotherapie en bestraling nauwelijks celdodende eigenschappen hebben, zal de RIST weinig direct effect hebben op nog aanwezige kankercellen bij

de patiënt. Het effect van een RIST is grotendeels gebaseerd op het afweereffect (graft-versus-tumor effect), waarbij T-cellen van de donor achtergebleven kankercellen bij de patiënt als vreemd herkennen en uitschakelen.

Voor de meeste ziektebeelden bestaat de behandeling uit 3 dagen chemotherapie (fludarabine) gevolgd door 1 lage dosis totale lichaamsbestraling (TBI, naar het Engelse "Total Body Irradiation"). De toediening van de chemotherapie gebeurt in principe via een infuus op uw arm. Voor patiënten met multipel myeloom (de ziekte van Kahler) geldt dat zij alleen met lage dosis totale lichaamsbestraling worden voorbehandeld. 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 chemotherapie en bestraling kunnen misselijkheid, braken en vermoeidheid veroorzaken.

Infusie van de perifere bloedstamcellen

De stamcellen van uw donor worden teruggegeven via uw infuus. In het geval van een familiedonor vindt de transplantatie meestal plaats aan het eind van de middag op de dag waarop u de bestraling heeft gekregen. Bij een onverwante donor kan de transplantatie naar de volgende dag worden doorgeschoven.

Als er een belangrijk bloedgroepverschil bestaat tussen u en de donor, worden de perifere bloedstamcellen langzaam toegediend. Het transplantaat bestaat uit een klein zakje heldere en kleurloze of roze vloeistof met daarin, onzichtbaar, de stamcellen. Familie en vrienden mogen hierbij 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 afweeronderdrukkende medicijnen, ciclosporine (Neoral) en mycofenolaat mofetil (Cellcept). Beide medicijnen kunnen bijwerkingen veroorzaken, zoals misselijkheid, spierkrampen en spierpijn, hoofdpijn, diarree en verhoogde bloeddruk. Om de dosering Neoral goed in te stellen, worden op de poli bloedspiegels gemeten. U wordt daarom verzocht de Neoral de dag van het polibezoek niet thuis al in te nemen maar pas op de poli na de bloedafname. Van Cellcept worden geen bloedspiegels gemeten.