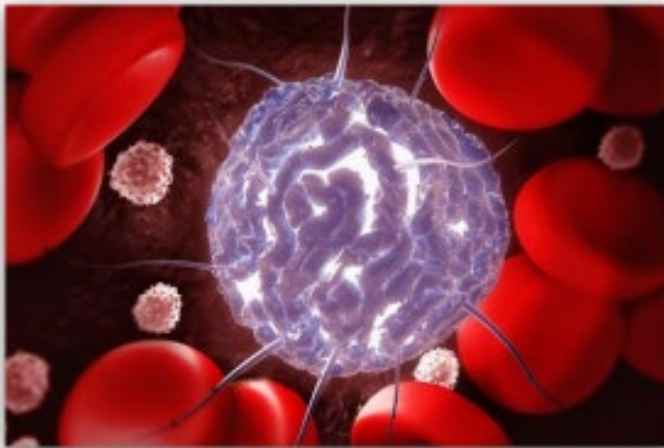


Locatie: Academisch Medisch Centrum

## **Informatie voor patiënten**

# **Allogene beenmerg transplantatie van half- identieke donoren bij patiënten met sikkelcelziekte**





## Inhoud

Inleiding .....	3
Stamcellen verkregen uit beenmerg .....	4
De donor.....	6
De beenmergoogsting .....	7
De reduced-intensity voorbereiding .....	8
Infusie van beenmerg stamcellen .....	10
Posttransplantatie cyclofosfamide .....	10
De herstelperiode .....	10
Graft-versus-host ziekte (GVHD).....	11
Infecties .....	13
Algemene gevolgen .....	13
Tenslotte.....	14

## Inleiding

Uw behandelend arts heeft voorgesteld om als behandeling van uw sikkelcelziekte een beenmerg transplantatie uit te voeren. De donor voor de stamcellen uit het beenmerg zal half-identiek (haplo-identiek) zijn. Dit is een behandeling waarbij u stamcellen van een familie donor, meestal uw broer, zus of een van uw ouders, ontvangt. De voorbereidende behandeling bestaat uit chemotherapie (voor en na de transplantatie), bestraling en antilichamen. Daarna ontvangt u de transplantatie via een infuus. De stamcellen die u krijgt, worden onder narcose geoogst uit het beenmerg van de donor.

In dit boekje wordt eerst algemene informatie over beenmerg transplantatie en de voorbereiding gegeven. Daarna komen de verschillende onderdelen van de 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.

## Stamcellen verkregen uit beenmerg

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 en beenmerg. 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. Ze hebben een langwerpige, sikkelachtige vorm omdat de cellen afwijkende 'sikkel' hemoglobine moleculen bevatten die lange draden met elkaar vormen. Dit geeft 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.

De stamcellen worden onder narcose uit het beenmerg (meestal bekkenbot) van uw donor gehaald. Daarna kunnen de stamcellen na bewerking in het laboratorium per infuus via de bloedbaan u 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 gezonde 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 voorbehandeld met een antistof, chemotherapie en lage dosis lichaamsbestraling. Meer hierover leest u verderop in de tekst.

De getransplanteerde donor lymfocyten zullen op hun beurt de 'oude' stamcellen van de patiënt als vreemd herkennen en deze uitschakelen. Dit zal ervoor zorgen dat de stamcellen van de patiënt geen bloedcellen en dus ook geen sikkelcellen meer kunnen aanmaken. De 'nieuwe' stamcellen (afkomstig van de donor) zullen gezonde (normale) rode bloedcellen aanmaken. Hiermee wordt de sikkelcelziekte genezen.

Aan de andere kant kunnen lymfocyten van de donor ook gezonde weefsels van de patiënt als vreemd herkennen. Wanneer dit gebeurt kan een ontsteking ontstaan die 'graft-versus-host-ziekte' (GvHD) of omgekeerde afstoting wordt genoemd. Om de kans op GvHD te verkleinen krijgt u ook na de transplantatie chemotherapie. Het doel van chemotherapie na transplantatie is om de actieve lymfocyten van de donor op te ruimen. De nieuwe lymfocyten die daarna in uw lichaam vanuit de nieuwe stamcellen worden gemaakt,

zullen minder sterk tegen de cellen van uw lichaam reageren. Daarnaast moet u gedurende 1 jaar ook tabletten innemen tegen afstoting en omgekeerde afstoting. Deze medicijnen onderdrukken uw overgebleven lymfocyten om zo afstoting van de stamcellen van de donor te voorkomen. Daarnaast onderdrukken ze de lymfocyten van de donor om GvHD te helpen voorkomen.

Ondanks al deze maatregelen kan toch GvHD ontstaan. Dit is niet goed te voorspellen. In het geval dat GvHD ontstaat wordt dat behandeld met extra afweer onderdrukkende medicatie zoals prednisolon. De kans op GvHD is klein als de medicatie trouw wordt ingenomen. Hierop komen we later terug.

## De donor

Uw broer of zus of een van uw ouders zou geschikt kunnen zijn als stamcel donor. Hiervoor is het noodzakelijk dat het weefseltype van u en de donor voor minimaal de helft 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 helemaal gelijke HLA-eiwitten heeft met de patiënt, bedraagt 25%. We noemen dit HLA-identiek. Omdat niet iedereen een volledig identieke (HLA-identieke) donor heeft, is er ook een transplantatieprotocol ontwikkeld waarbij half-identieke (haplo-identieke) familie donoren worden gebruikt. De kans dat een broer of een zus voor de helft (via 1 ouder)

gelijke HLA-eiwitten heeft, is 50%. We noemen dit haplo-identiek. De kans dat 1 van uw ouders voor de helft met u overeenkomt, is bijna 100 %.

Als er een haplo-identieke familie donor voor u wordt gekozen, wordt hij/zij medisch onderzocht door een arts in het donorcentrum. De donor moet natuurlijk gezond zijn en moet dus medisch goedgekeurd worden voor donatie. Deze arts is altijd een andere arts dan uw eigen behandelend arts. Het komt soms voor dat een donor na deze keuring wordt afgewezen als donor. Een drager van sikkelcel gen mag wel donor zijn.

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

## De beenmergoosting

De stamcellen worden geoogst uit het beenmerg van de donor. Dit gebeurt onder algehele narcose op een operatie kamer. Uitgebreide informatie hierover ontvangt uw donor van de arts van het donorcentrum die de keuring doet. Na de oogsting worden de verzamelde stamcellen in het laboratorium bewerkt en vervolgens aan u toegediend.



## De voorbereiding voor de beenmergtransplantatie

Voor de transplantatie moet u worden opgenomen in het ziekenhuis. De opname begint met een wisseltransfusie. Dit is om het percentage sikkel hemoglobine te verlagen naar minder dan 30%. Hierdoor worden er minder sikkel rode bloedcellen afgebroken en hoeft het beenmerg tijdelijk minder hard te werken. Een rustiger beenmerg verkleint de kans op afstoting.

Daarna wordt u behandeld met een combinatie van een antistof tegen lymfocyten (anti-thymocyte globuline, afgekort: ATG), drie chemotherapie middelen (fludarabine, cyclofosfamide, thiotepa) en lage dosis lichaamsbestraling. Zoals eerder besproken dient deze voorbehandeling om afstoting van de stamcellen te voorkomen. Met deze voorbereiding is de kans op afstoting minder dan 10%.

De lichaamsbestraling (afgekort: 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 in de juiste positie gelegd zodat de bestraling precies afgesteld kan worden. 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 de dag voor de transplantatie. De bestraling kan tijdelijk misselijkheid, braken en vermoeidheid veroorzaken. Meer informatie hierover krijgt u van de radiotherapeut.

Patiënten die een transplantatie met een haplo-identieke donor ondergaan krijgen ook *na* de transplantatie chemotherapie. Deze chemotherapie is nodig om de meegetransplanteerde actieve afweercellen (lymfocyten) van de donor uit te schakelen. Zonder deze behandeling is er een te grote kans op GvHD.

Het kan zijn dat u uiteindelijk 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 wel volledig van de donorstamcellen afkomstig zijn.

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 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 behandeling rondom de haploidentieke beenmergtransplantatie voor sikkelcelpatiënten uit 4 delen:**

- 1) (wissel-)transfusie op de dag van opname (10 dagen voor de beenmergtransplantatie). Op deze dag wordt ook een centrale lijn (infuus met 3 toegangen) geplaatst in uw bovenarm of hals.
- 2) De voorbehandeling bestaande uit ATG, chemotherapie en lichaamsbestraling op de dagen - 9 t/m -1 (vanaf 9 tot 1 dag voor de transplantatie).
- 3) De toediening van de stamcellen (zie hieronder).

- 4) Toediening van cyclofosfamide (chemotherapie) ter voorkoming van GvHD op dag 3 en 4 na de transplantatie . Voor verdere uitleg zie hieronder.

## **Infusie van stamcellen**

De stamcellen van uw donor worden teruggegeven via het infuus. Het transplantaat bestaat uit een zakje met cellen vergelijkbaar met een bloedtransfusie. Het transplantaat is één dag voorafgaande aan de transplantatie bij de donor uit het beenmerg geoogst.

Familie en vrienden mogen bij de transplantatie aanwezig zijn, evenals uiteraard uw donor.

## **Post-transplantatie cyclofosfamide**

Bij haplo-identieke (half-identieke) stamceltransplantaties wordt enkele dagen na de transplantatie weer chemotherapie (cyclofosfamide) gegeven. Dit dient ter preventie van omgekeerde afstoting, ook wel GvHD genoemd. Over GVHD leest u meer op pagina 13.

## **De herstelperiode**

De opname duurt ongeveer 1 maand. Het nieuwe beenmerg heeft ongeveer 2 weken nodig om nieuwe bloedcellen aan te maken. Na een paar weken krijgt het nieuwe beenmerg de overhand. Uw eigen beenmerg verdwijnt langzaam.

Na de transplantatie, als u weer thuis bent, moet u een aantal medicijnen gebruiken. U zal 3 medicijnen gebruiken om u te beschermen tegen infecties, en 1 medicijn (sirolimus) om te voorkomen dat u GvHD krijgt. Sirolimus 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 bij uw hematoloog of de stamcelverpleegkundige. Na deze periode en bij goede instelling van de sirolimus dosering, worden de controles langzaam afgebouwd. De sirolimus wordt na ongeveer een jaar langzaam afgebouwd.

## Graft-versus-host ziekte (GVHD)

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). Dit kan een gevaarlijke bijwerking zijn en daarom is het erg belangrijk hier alert op te zijn. Er bestaan 2 vormen van GVHD: acuut en chronisch.

### • Acute GVHD

Acute GvHD ontstaat in de eerste maanden na de transplantatie. Het kan ook later worden 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 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. In het geval van ernstige GvHD, is opname in het ziekenhuis en behandeling via infuus noodzakelijk. Acute GVHD kan overgaan in chronische GVHD.

#### • **Chronische 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 later, en/of zeer langzaam af te bouwen of eventueel een ander middel toe te voegen.

## Infecties

Na de transplantatie bent u extra vatbaar voor infecties. Dit komt door alle behandelingen om afstoting en GvHD te voorkomen. Deze behandelingen onderdrukken ook de afweer tegen infecties. Uit voorzorg krijgt u daarom medicijnen die infecties met bepaalde bacteriën en virussen kunnen voorkomen: cotrimoxazol, feniticilline en valaciclovir. Deze medicijnen gebruikt u minimaal 1 jaar.

Door de verzwakte afweer kunnen ook virussen die u of uw donor in het verleden heeft doorgemaakt weer de kop opsteken. Deze virussen heten EBV (epstein barr virus) en CMV (cytomegalovirus). De eerste maanden na de transplantatie wordt uw bloed één keer per week gecontroleerd op het verschijnen van deze virussen. Dat is alleen nodig indien u of de donor deze infecties in het verleden heeft doorgemaakt. Wanneer het EBV of CMV virus actief wordt na de transplantatie zal u daarvoor behandeld worden.

## Algemene gevolgen

Een beenmergtransplantatie 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.

Door de transplantatie verdwijnt de afweer tegen ziektes waartegen u als kind gevaccineerd bent. Enkele maanden na de transplantatie wordt u opnieuw gevaccineerd. Dit betreft de vaccinaties 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, kunnen de vaccinaties uitgesteld worden. We adviseren u elk jaar de grieprik te nemen. Ook wordt geadviseerd de personen die samenleven met de patiënt (gezin) een grieprik te geven.

De kans op onvruchtbaarheid door deze transplantatie is klein. Medisch gezien is het niet nodig om seksueel contact te vermijden maar de behoefte hieraan kan door de behandeling en eventuele complicaties verminderd zijn. Soms wordt dit veroorzaakt door een tekort aan geslachtshormonen. Dit kan gemeten en eventueel behandeld worden.

Sirolimus en andere afweer onderdrukkende medicaties kunnen tot aangeboren afwijkingen leiden. Het is belangrijk goede anticonceptie te gebruiken zolang u sirolimus gebruikt.

## 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

beenmergtransplantatie ter genezing van uw sikkcelziekte. 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 of 020-5669111 sein 29630
- Stichting Hematon, Postbus 8152, 3503 RD Utrecht.  
[www.hematon.nl](http://www.hematon.nl)
- Adolescents en Young Adults (AYA) met kanker.  
[www.aya4net.nl](http://www.aya4net.nl)
- Informatieboekje uitgegeven door patiëntcontactgroep SCT in samenwerking met Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen (SIG NSV)