Stamceltransplantatie bij MS

Ellen Kramer

Wat komt er vandaag aan de orde

- Algemene inleiding
- Begrippen
- HSCT, wat is het eigenlijk
- Wat zijn de bijwerkingen en complicaties
- Waarom zou je naar het buitenland gaan?

aHSCT

- Autologe: dus van jezelf
- Hematopoietische
- Stam
- Cel
- Transplantatie

aHSCT

- Autologe
- Hematopoietische: cellen die kunnen uitgroeien naar bloedcellen
- Stam
- Cel
- Transplantatie

aHSCT

- Autologe
- Hematopoietische
- Stam
- Cel: jonge cellen
- Transplantatie

aHSCT

- Autologe
- Hematopoietische
- Stam
- Cel
- Transplantatie: eigenlijk een soort high tech bloedtransfusie. Je moet het zien als wanneer je een nieuwe heup krijgt. In sommige ziekenhuizen kun je dan van tevoren een zak bloed afstaan die voor jou bewaard blijft voor als je die nodig hebt

Wat is een stamcel

- Stamcellen
  - Kunnen zichzelf vernieuwen
  - En kunnen verschillende weefsels vormen
- Hematopoietische stamcellen zijn net iets rijper
  - Ze kunnen nog steeds zichzelf vernieuwen
  - Maar kunnen alleen uitrijpen in de richting van bloedcellen

Wat is een stamcel

- Stamcellen
  - Kunnen zichzelf vernieuwen
  - En kunnen verschillende weefsels vormen
- Hematopoietische stamcellen zijn net iets rijper
  - Ze kunnen nog steeds zichzelf vernieuwen
  - Maar kunnen alleen uitrijpen in de richting van bloedcellen

Welke soorten stamtransplantaties zijn er?

- Meest bekende:
  - Hematopoietische stamceltransplantatie
  - Mesenchymale stamceltransplantatie

  - Verder:
    - CART cellen
    - Dendritische celvaccinaties
    - ------etc-----

Welke soorten stamtransplantaties zijn er?

- Meest bekende en hier praten we vandaag over:
  - Hematopoietische stamceltransplantatie: deze cellen rijpen nadat je ze hebt terug ontvangen uit naar bloedcellen
  - Mesenchymale stamceltransplantatie

  - Verder:
    - CART cellen
    - Dendritische celvaccinaties
    - ------etc-----

Welke soorten stamtransplantaties zijn er?

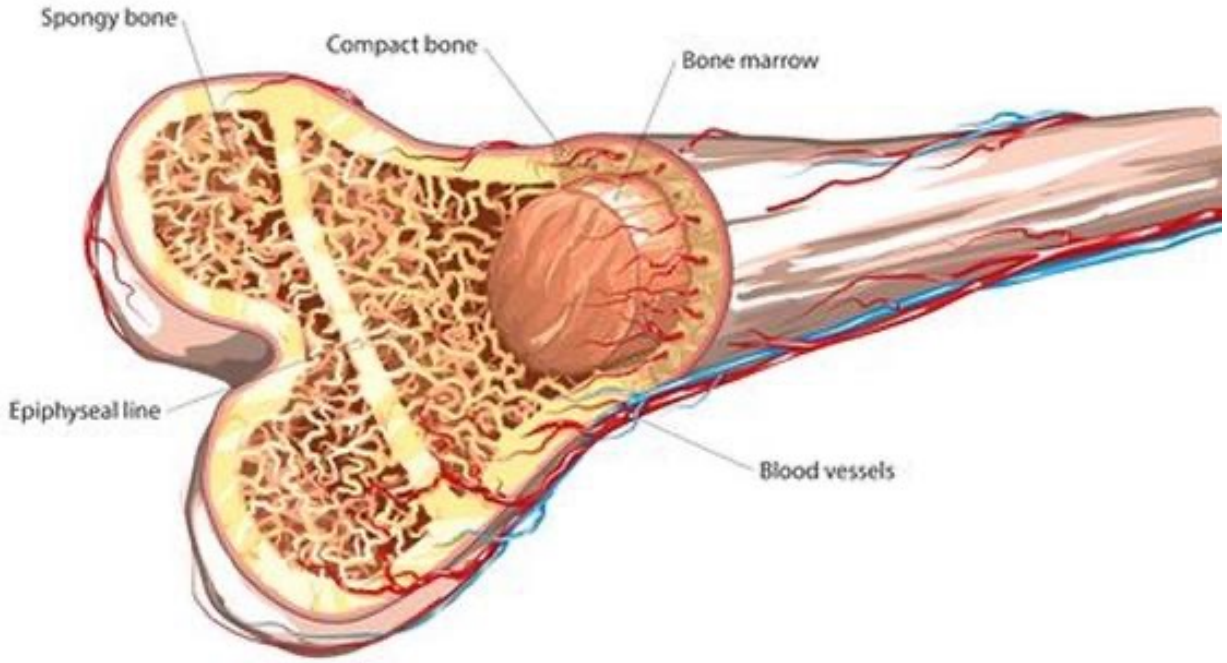
- Meest bekende:
  - Hematopoietische stamceltransplantatie
  - Mesenchymale stamceltransplantatie: hele jonge stamcellen. In onderzoek, studies met de intrathecale toediening van mesenchymale stamcellen uit beenmerg, lijkt effectief bij PMS, maar ik snap het nog niet
  - Dendritische cel vaccinaties: oncologie, eigen dendritische cellen worden opgeleid om afweer reactie tegen de tumor op te wekken

  - Verder: CART cellen, cellen geproduceerd om bepaalde cellen te herkennen, bijvoorbeeld EBV geinfecteerde cellen

  - Blauwe letters: voor de liefhebbers, mag je vergeten

Waar vind je stamcellen?

- Hematopoietische stamcellen: beenmerg, bloed, navelstreng
- Mesenchymale stamcellen: beenmerg, navelstreng
- Dendritische stamcellen: beenmerg, bloed

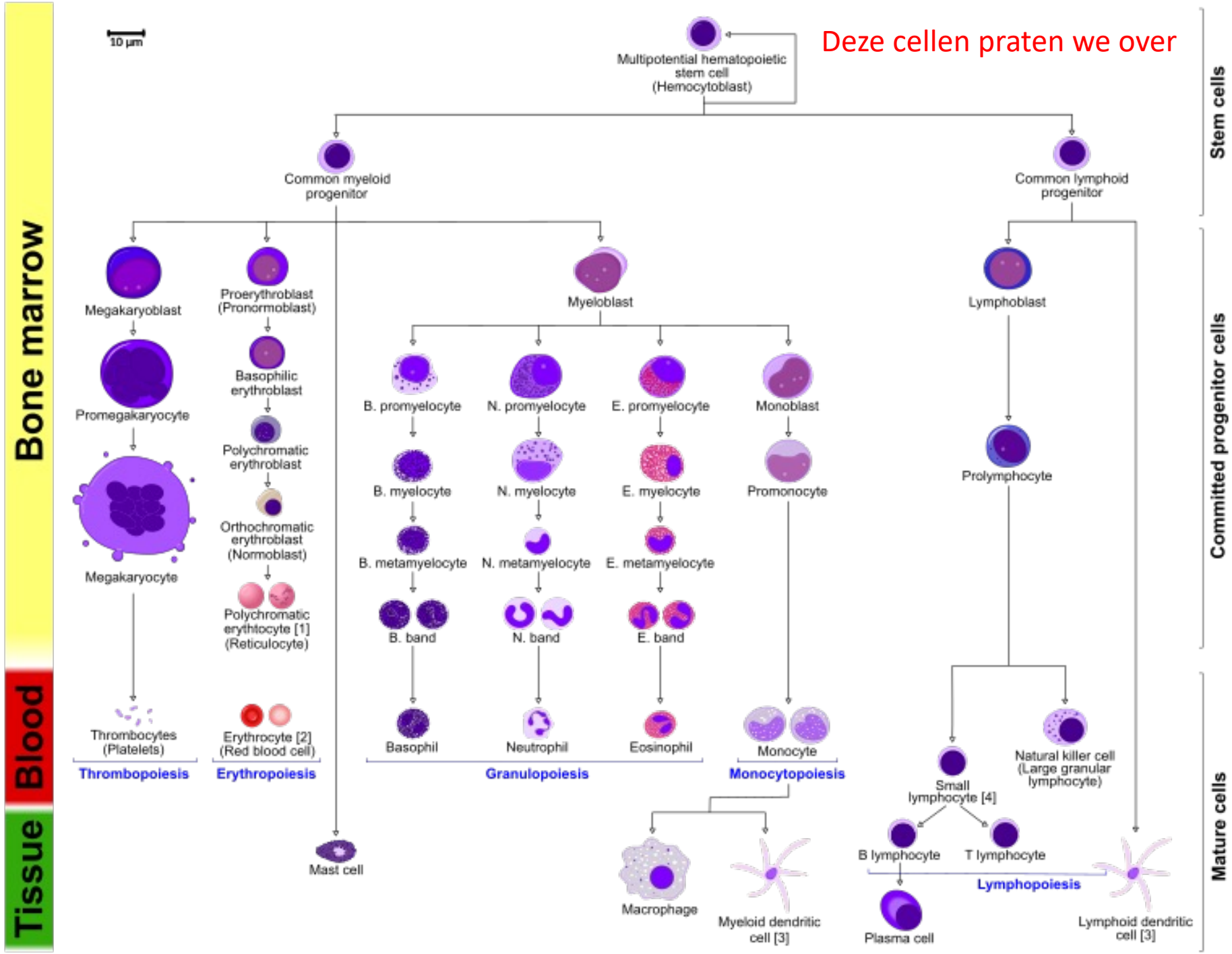


Soorten transplantaties

- Autoloog: van patiënt naar patiënt zelf, dus geen afweer reactie!
- Allogeen:
  - Familie donor
  - Vreemde donor
  - Familie donor die wat minder goed op je lijkt
  - Navelstreng
- Syngeen: transplantatie met cellen van identieke tweelingbroer of -zus

Soorten transplantaties

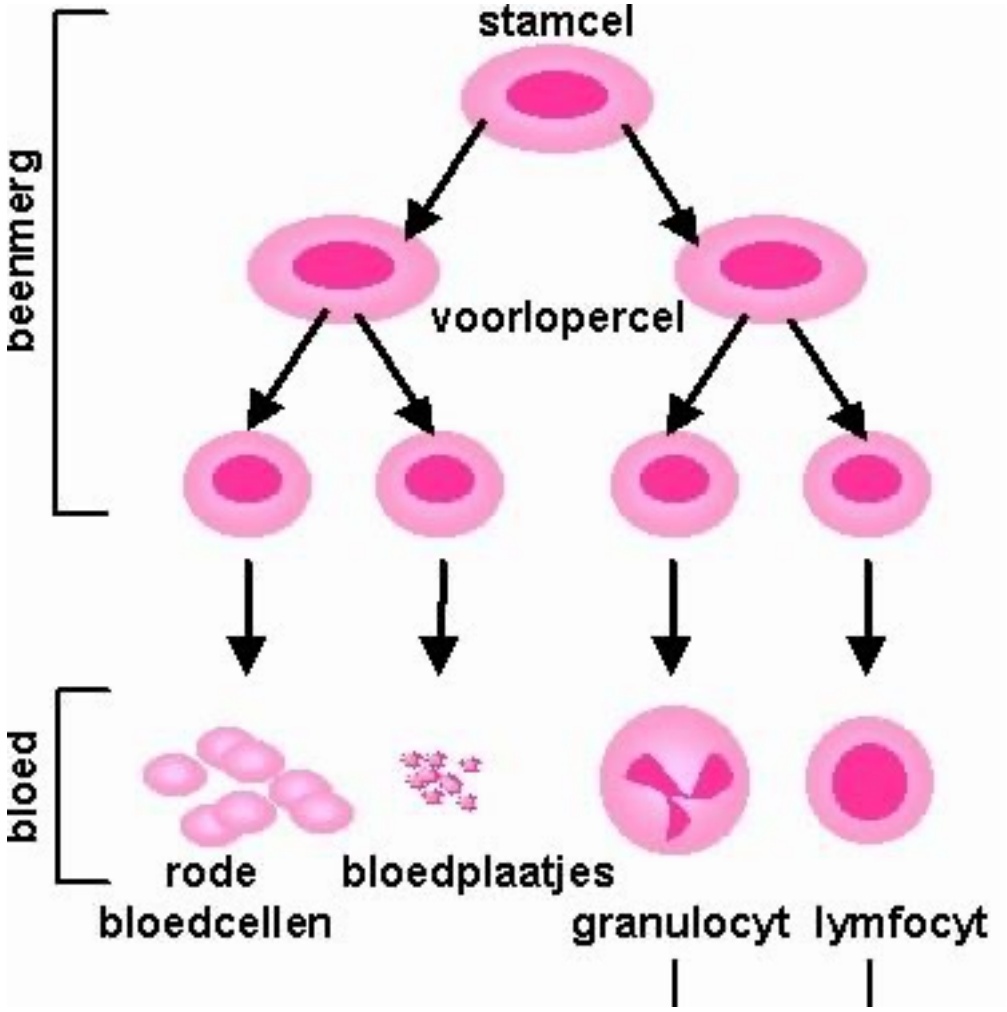
- Autoloog: van patiënt naar patiënt zelf: hier gaat het over
- Allogeen:
  - Verwante donor
  - MUD GvL
  - Haploidentiek
  - Cordblood
- Syngeen: transplantatie met cellen van identieke tweelingbroer of -zus



Deze cellen praten we over

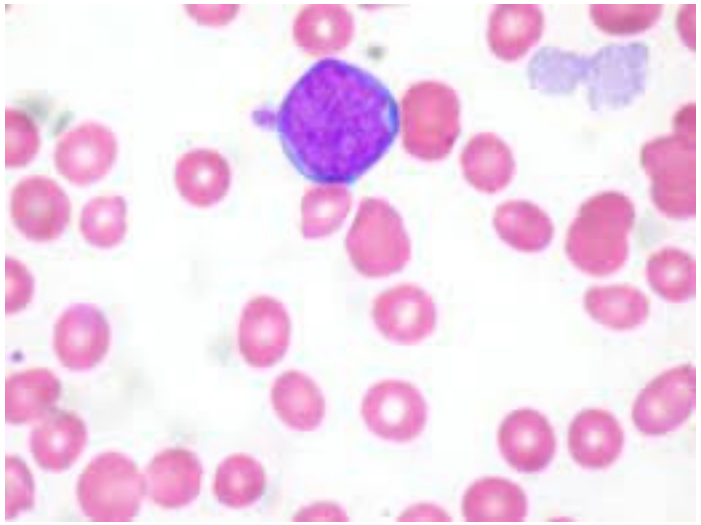
De onderste Regel zit in je bloed

Schematisch:



Witte bloedcellen

De hematopoietische stamcel



Zo denken we dat hij eruit ziet.

En we kennen hem ook want hij heeft aan de buitenkant een eiwit dat hem onderscheid van andere cellen: CD34 en dat is handig

Aantal CD34+ stamcellen wordt gebruikt om de grootte van het transplantaat te bepalen

Normale omvang: 2 x $10^{e}6$ CD34+ cellen/ kg

Principe HSCT, kort

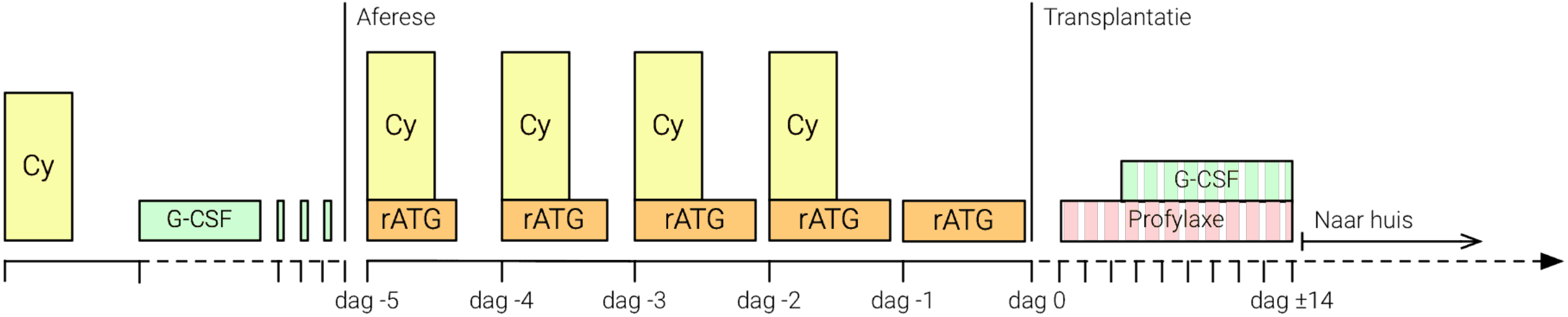
- Mobilisatie: mooi woord voor: stamcellen vrijmaken zodat ze in je bloed komen
  - Stimuleren van de groei van stamcellen:
  - Stamcellen verschijnen in bloed
- Hemaferese
  - Oogst met behulp van ferese machine (stamcelferese)
- Cryopreservatie: in Mexico worden de stamcellen vers teruggegeven
  - Stamcellen worden al dan niet ingevroren in (vloeibare) stikstof
- Chemotherapie
- Reïnfusie
  - Terugplaatsing van stamcellen via infuus

Even wat begrippen, deze mag je vergeten

Voor het geval je de weg kwijt raakt in de dia’s

- rATG: stof die je krijgt tijdens de transplantatie om de ziekmakende cellen extra te vernietigen
- GCSF: stof die de stamcellen laat groeien en in het bloed laat komen
- Chemotherapie: cyclofosfamide, fludarabine
- Rituximab, lijkt sterk op ocrelizumab: wordt rond de transplantatie gegeven om de ziekmakende cellen uit het transplantaat te verwijderen
- CD34 selectie: in Moskou (als enige) worden alleen deze cellen getransplanteerd

En zo ziet het eruit in een schema.
Dit is het EBMT protocol: wordt in Europa veel gebruikt: elk hokje is een medicijn



- Cyclofosfamide 50 mg/kg (per blok)
- Cyclofosfamide voorafgaand aan mobilisatie voorkomt reactivatie van MS klachten
- rATG 0.5 mg/kg op dag −5, 1.0 mg/kg op dag −4, and 1.5 mg/kg op dagen −3, −2 en −1
- Tussen 3 and 5 x 10^6/kg CD 34+ hematopoietische stamcellen worden geoogst
- Bron: artikel [“A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis”]

Mobilisatie

- G-CSF: gedurende (gemiddeld) 5 dagen
- Start aferese als CD34 in bloed voldoende hoog is, dus als je voldoende stamcellen in het bloed hebt
- patiënt krijgt een lijn
- Aanvoer en een afvoer
- Bloed wordt afgedraaid en stamcellen worden gescheiden van andere componenten
- Rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes gaan weer terug naar de patiënt

De machine: eigenlijk gewoon een centrifuge

Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede

De stamcellen worden afgenomen via aferese

Foto: RadboudUMC

Een toevoer en een afvoerlijn (lies, nek). De ene lijn gaat vanuit je lichaam naar de machine, de andere weer vanuit de machine naar jou.

Je krijgt dus bijna alle cellen weer terug, allen de jonge stamcellen worden in een zakje gestopt.

Tijdens de ferese wordt het bloed wat ontstold zodat het “product” niet gaat stollen.

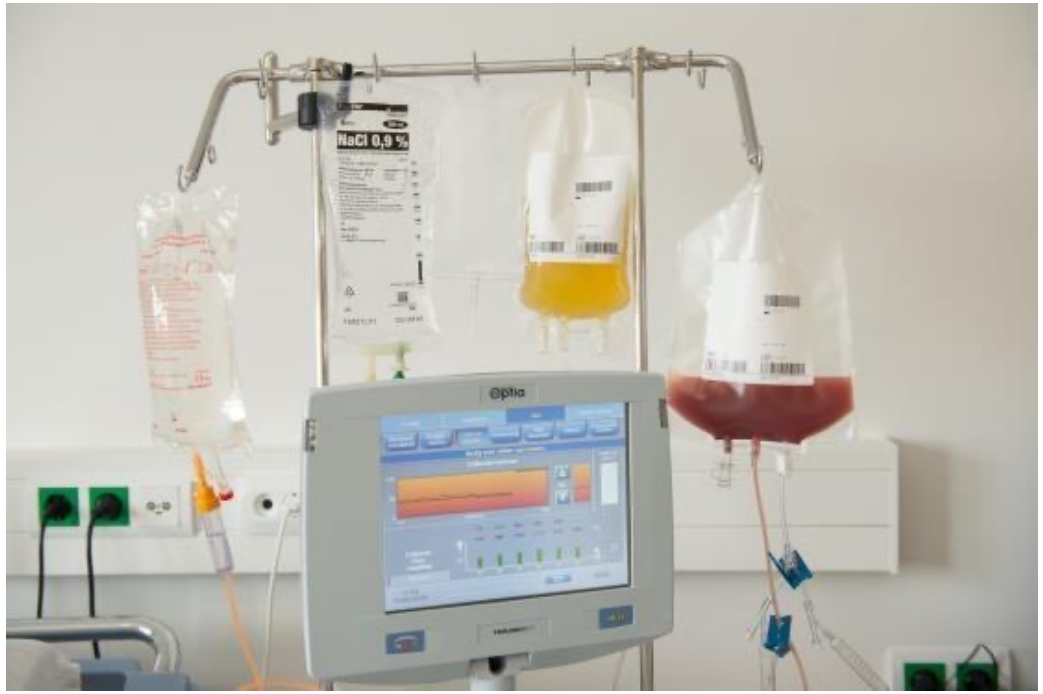
Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede

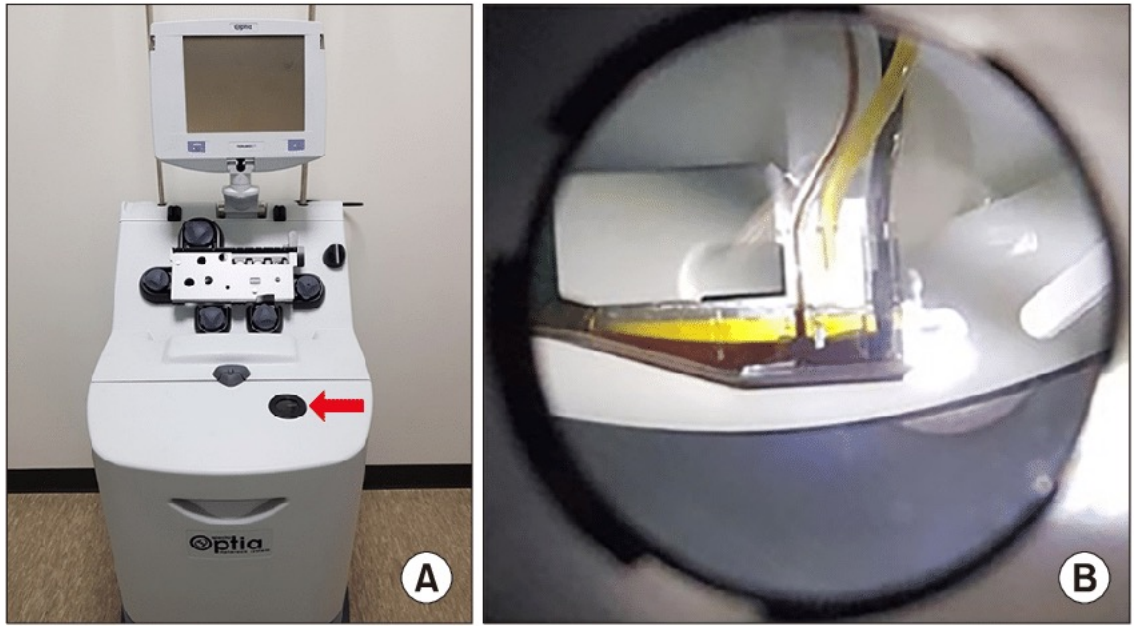
Met dank weer aan MST Twente:

Zo gaat het: elke stap wordt door 2 medewerkers gecontroleerd

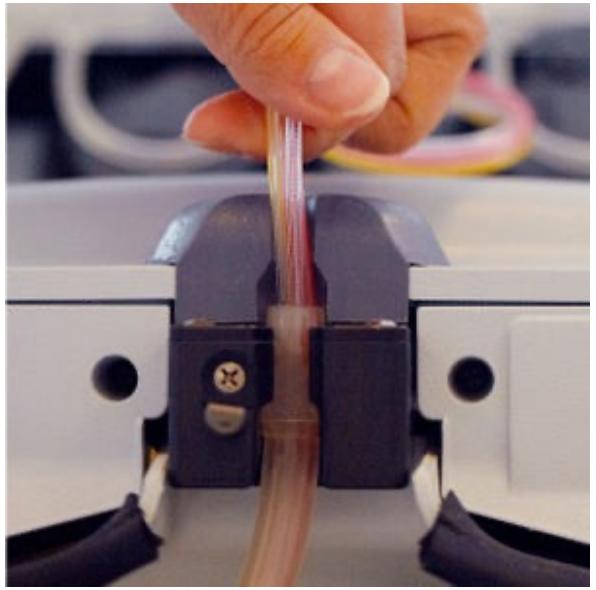
Zo weten we zeker dat alles goed verloopt

Plasma (geel)

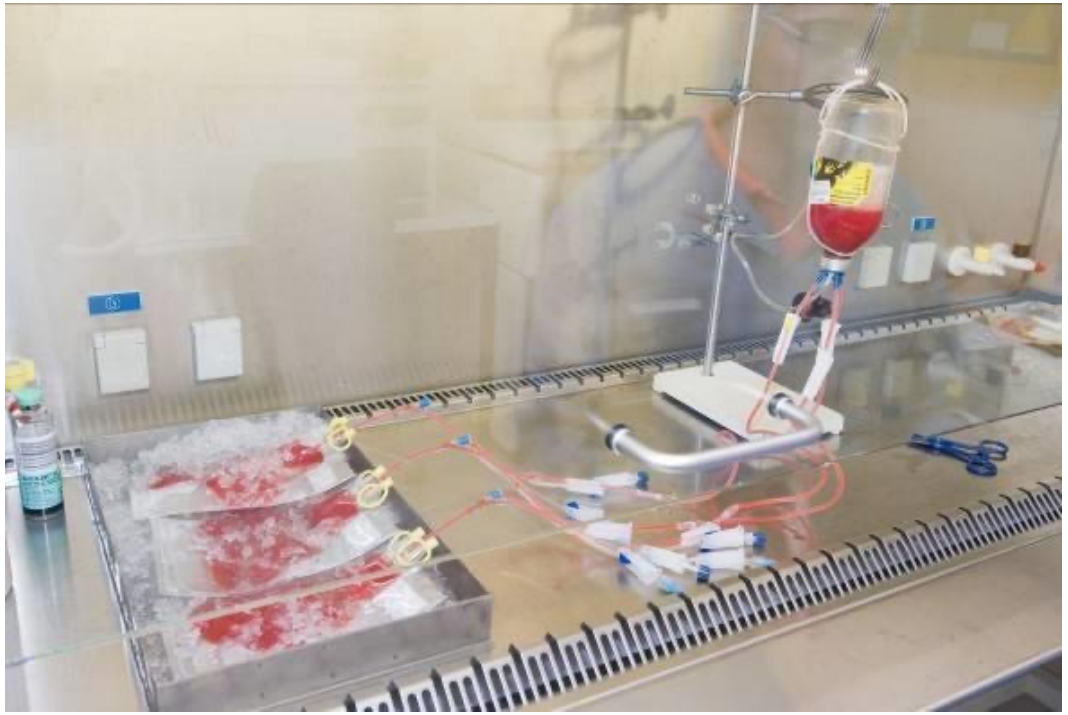




Stamcellen (rood)



Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede



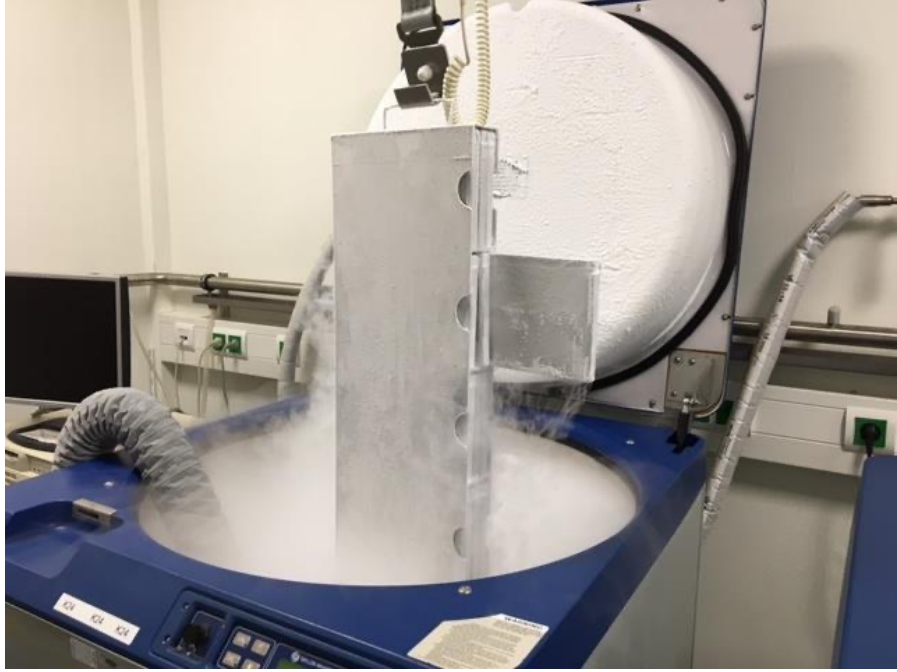
Stamcellen worden steriel ingevroren met een mengsel van DMSO en autoloog plasma

DMSO beschermt de cellen tegen schade door het invriezen

Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede

Speciale cassette waar de zakjes precies
In passen

De cassettes met zakjes passen in speciale houders (torens) die in het bewaarvat worden geplaatst



De torens staan in de “dampfase” van de vloeibare stikstof:

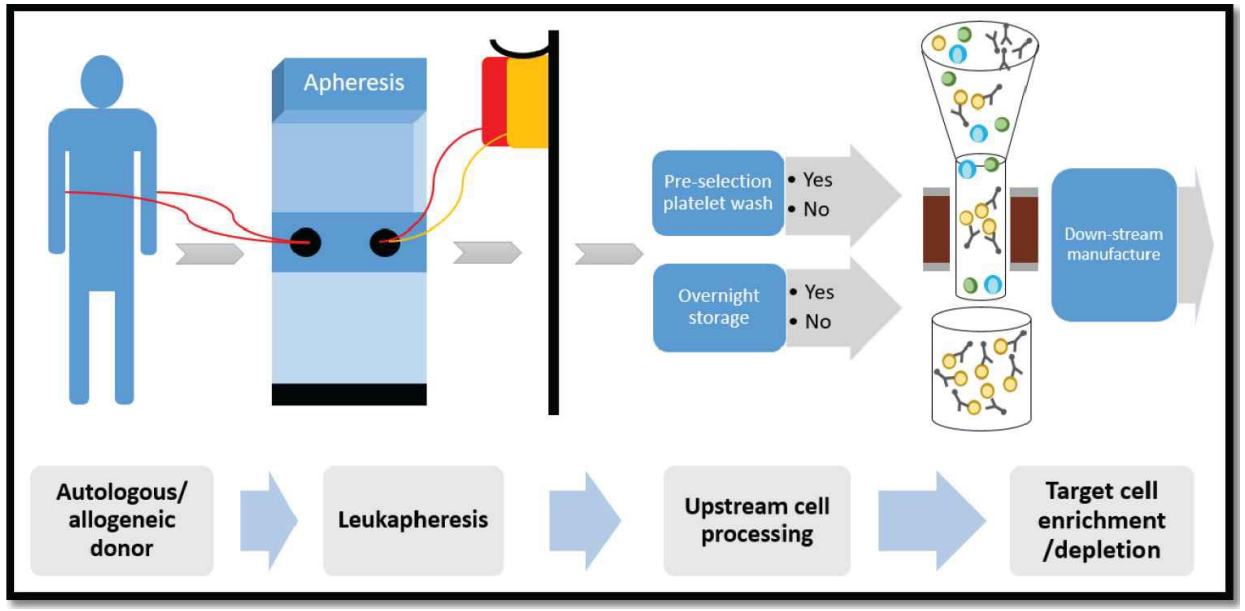
Dit garandeert een constante tempera-tuur van -196 maar voorkomt virus overdracht

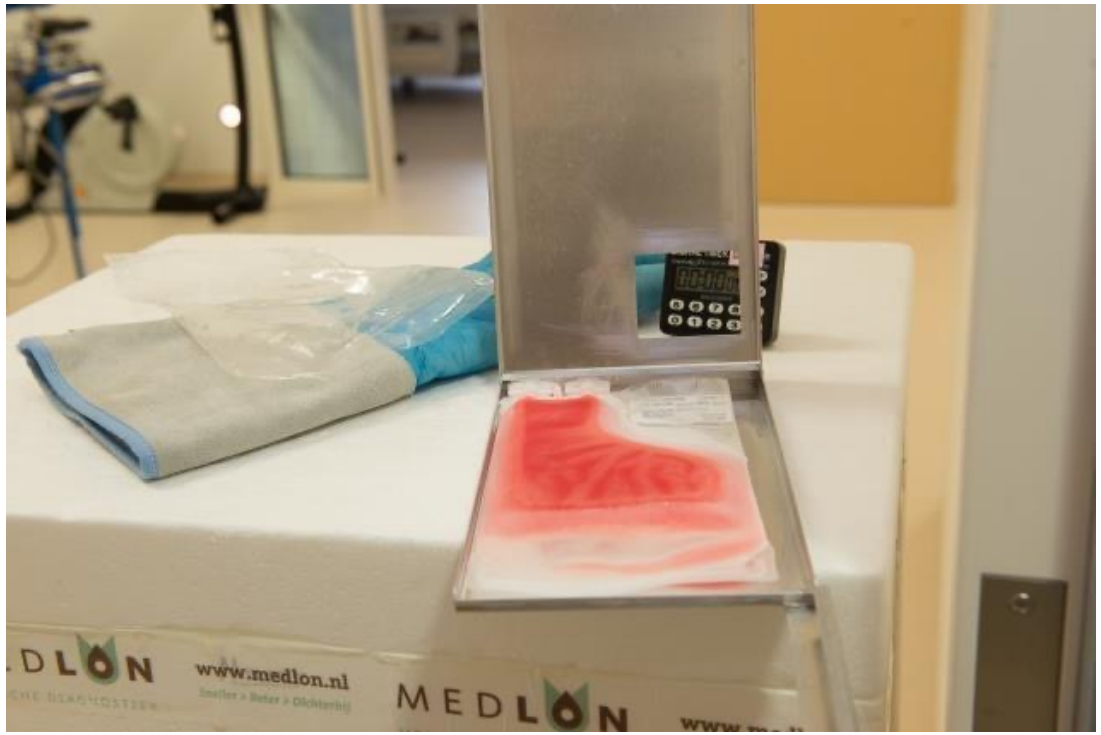
Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede

De transplantatie

- Voor de transplantatie: krijg je chemotherapie, waardoor de cellen in je beenmerg worden vernietigd
- Tijdens/na/ voor: “in vivo lymfodepletie”: ATG of rituximab om de ziekmakende cellen die in het transplantaat zitten te vernietigen
- Stamcellen worden soms
  - vers toegediend
  - na ontdooien
  - Soms een bewerking: CD34 selectie
    - Voordeel: zuiverder transplantaat, nadeel: verlies van cellen en doorbreken van steriliteit

CD34 selectie





Op de dag van de transplantatie wordt het zakje ontdooid. Ingevroren zakjes stamcellen zijn zeer kwetsbaar,
De stamcellen worden bij het bed ontdooid en meestal wordt er een extra zak omheen gedaan, waardoor de zakjes niet breken

In Mexico worden de stamcellen niet ontdooid maar 2 dagen in de koelkast bewaard. Er zitten voor en nadelen aan het een en aan het ander. Zowel invriezen als bewaren geeft wat verlies van cellen, maar het transplantaat is groot genoeg.

Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede

De transplantatie

De ontdooide stamcellen

Plaatjes afkomstig uit patiëntenbrochure
Van MST Enschede

Bijwerkingen

- Tijdens de behandeling:
  - Als gevolg van groei van de stamcellen: hoofdpijn, botpijn, soms koorts, soms grieperig gevoel. De stamcellen passen niet meer in de botten.
  - Als gevolg van de chemotherapie: misselijkheid, diarree, ontstoken mond, haaruitval
- Na de behandeling:
  - Vermoeidheid, infecties, smaakveranderingen, bloedarmoede, tekort aan bloedplaatjes, verhoogde kwetsbaarheid voor infecties (coronaprotocol++), blaasontsteking, 12 maanden niet zwanger worden/ geen kinderen verwekken
- Langere termijn
  - Onvruchtbaarheid, soms blijvende smaakveranderingen, andere auto immuunziekte,
- Sterfterisico: gemiddeld 0,2%

Hoe gaat het verder

Na de transplantatie krijg je vaak nog een tijd antibiotica en antivirale middelen (de duur hangt af van de chemotherapie
Die je hebt gehad. En soms is regelmatig bloedonderzoek noodzakelijk.
Er zijn leefregels. Maar als illustratie: hieronder ook de regels voor mensen die donor stamcellen krijgen.
Dan vallen de regels eigenlijk best nog mee

	stamceltransplantatie met cellen van jezelf	stamceltransplantatie met donorstamcellen
Duur verminderde afweer	3 maanden	Minimaal een jaar
Antibioticum en antivirusmedicatie	Gedurende 6 maanden	Gedurende minimaal een jaar
Vaccinaties	Vanaf 3 maanden	Vanaf 6 maanden

Helpt het bij MS?

- Algemeen:
  - Hoe actiever de MS, hoe meer effect
- Hangt af van welke vorm van MS
  - SPMS: geen verbetering, hooguit stabilisering
  - RRMS: meeste patiënten > 5 ziektevrij (tot > 20 jaar)
  - RRMS: verbetering van EDSS
  - Maar: no “inflammation, no response”

- Beste patiënt: jong, actieve MS, korte ziekteduur, weinig invaliditeit

Wat is belangrijk, als je naar het buitenland wilt

- Welk centrum
  - Voorkeur: Europees centrum, JACIE geaccrediteerd
  - Antwerpen, Hasselt, Uppsala, Stockholm, Sheffield, Zürich, Florence
- Welk centrum indien Europa niet kan
  - Moskou? Mexico, Israel
  - Liever geen India
- Welk protocol
  - Centrum afhankelijk
  - Soms biedt 1 centrum meerdere protocollen (Moskou)

Waarom een Europees centrum

- In Europa werken we allemaal op dezelfde manier en met dezelfde protocollen
- Ook werken we allemaal volgens dezelfde standaarden en protocollen
- We controleren elkaar daarop en je krijgt alleen een vergunning als je voldoet aan alle standaarden
- En we zien in Europees verband toe op complicaties en ook op effectiviteit. We kijken 2 keer per jaar of de uitkomsten in alle landen gelijk zijn en of het ene land niet meer complicaties heeft
- Tot slot leren we elkaar de tips en de trucs.
- Moskou en Mexico zijn veel minder transparant. Zijn ze daarmee slecht? Dat hoeft niet maar we kennen ze minder goed. Ze kunnen zomaar ineens een protocol veranderen (zoals Moskou een jaar geleden) en ze delen hun uitkomsten en complicaties niet in de centrale data base. Ze zijn wel uitgenodigd dat te doen.

Waarom wel/ niet in Nederland

- Lastig onderzoek naar effectiviteit te doen
- Liefst wil je grote groepen patiënten (bijvoorbeeld 6000 patiënten) in 2 groepen verdelen waarbij de ene helft aHSCT krijgt en de andere helft standaard medicatie. Dat heet een R(andomised) C(controlled) T(rial)
- RCT kan niet voor HSCT bij MS (capaciteit, aantal patiënten dat precies op hetzelfde moment in dezelfde fase van de ziekte zit)
- Maar: afspraak is dat zorg in aanmerking komt voor vergoeding indien in RCT uitgezocht en dat kunnen we niet op een korte termijn regelen

- Dus: we moesten een ander traject bewandelen

Ander traject: Stand van wetenschap en praktijk

- Medische advies commissie MSVN heeft een rapport gemaakt en de neurologen hebben zich aangesloten

- Bestuur MSVN heeft vergoedingsverzoek ingediend
  - Neurologen moeten er achter staan (hebben ermee ingestemd)
  - Zorgverzekeraars moeten er achter staan
  - Er moet ontzettend veel werk gedaan worden: 80 artikelen samengevat, stuk van 40 pagina’s geschreven
  - Alle neuzen moeten dezelfde kant op

Waarom zouden neurologen terughoudend kunnen zijn?

- Eigenlijk zijn ze niet terughoudend maar willen ze het goed regelen
- Diagnose, vorm van MS lang niet altijd duidelijk
- Je hebt echt hele actieve ziekte nodig voor optimaal effect
- Het kan zijn dat je lang stabiel kunt blijven op de huidige medicatie de ontwikkelingen van medicatie gaan nu zó hard dat er dan misschien nieuwe ontwikkelingen op medicatie gebied zijn.
- Je moet zuinig zijn op je stamcellen want misschien wil je ze later gebruiken als je een andere ziekte krijgt of er zijn andere stamcel therapieën mogelijk. Je kunt best een paar keer een transplantatie uitvoeren, maar je moet ook voorzichtig ermee omgaan
- Je kunt er slechter uit komen en een neuroloog zal niet graag een patiënt schade willen toebrengen.
- Behandeling is ook toxisch
  - Eind jaren 90: was er in NL onderzoek met veel doden, maar die patiënten kregen een hele hoge dosis chemo. Dat doen we nu niet meer
  - Maar ook nu zijn de meeste patiënten zijn toch wel een jaar ziek
  - En we weten nog niet zo goed welke lange termijn bijwerkingen er zijn (maar dat weten we ook niet voor alle medicatie)

En de succesverhalen dan?

- Klopt die zijn er veel
- Deel van de mensen gaat direct voor HSCT, ziekte ernst is nog niet echt duidelijk
- Anderen: kiezen voor HSCT omdat er geen andere behandelopties zijn en zijn blij “alles eraan te doen”
- Patiënten kunnen op een andere manier naar een risico kijken, maar daarmee is er geen “recht” op zelf kiezen dat hier in Nederland een behandeling wordt uitgevoerd die er nog niet is
- Zelf kiezen voor een behandeling waar je hier niet voor in aanmerking komt betekent dan wel vaak: zelf regelen en zelf betalen

Tot slot: het dilemma van de dokter

- Elke dokter belooft volgens de klassieke eed van Hippocrates
  - Zijn/ haar patiënt te helpen
  - Maar ook om de patiënt niet te schaden

- Risico afweging!
  - Voorbeeld: als een dokter bij een patiënt inschat dat hij of zij 30% kans heeft om slechter uit een behandeling te komen (meer invalide, overlijden) zal hij de patiënt de behandeling niet geven als het nu goed met hem of haar gaat en als de patiënt stabiel is op medicatie

- Maar: de patiënt maakt soms een hele andere risico afweging!!
  - Bovenstaande patiënt kan denken: ik ben de medicatie zat en voel me fijn bij een zo intensief mogelijke behandeling. En die 30% kans op verslechtering: die neem ik op de koop toe, want diep van binnen voel ik mezelf achteruit gaan. En ik ben bang voor progressie. Ik ga naar Rusland! Dat kan. Of dat verstandig is, moet iedereen zelf beslissen. En of aHSCT progressie remt is de vraag.

- Ik snap beide afwegingen even goed: maar een andere risico afweging is nog geen “recht op vergoeding”