

Stamcelmobilisatie en autologe stamceltransplantatie anno 2011

VVRO congres

Prof. Dr. Tessa Kerre
Dienst Hematologie UZ Gent

19 november 2011

Autologe stamceltransplantatie

- Principe
- Indicaties
- Stamcelcollecte
- Verloop

Stamceltransplantatie: principe

Autoloog

- Beenmerg ziekte vrij (remissie)
- Dosis chemotherapie toedienen die zonder stamcelondersteuning leidt tot onverantwoord lange cytopenie
- Stamcellen = rescue

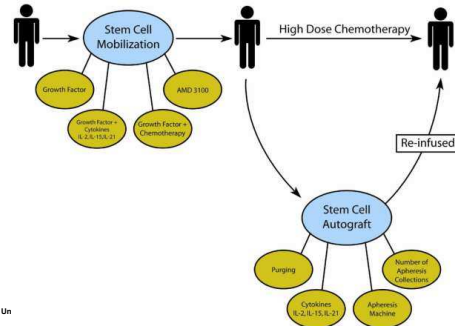
Allogeen

- Levensbedreigend ziek beenmerg of immuunsysteem
- Vervangen door normaal functionerend hematopoëtisch systeem of immuunsysteem
- Dosis chemotherapie toedienen die zonder stamcelondersteuning leidt tot onverantwoord lange cytopenie
- Immunotherapeutische component: de getransplanteerde cellen kunnen residuële maligne cellen afstoten
- Evolutie:
 - Beter kennis HLA moleculen
 - Beter inzicht in de onderliggende pathologieën (genetische afwijkingen met prognostische betekenis)
 - Nieuwe conditioneringsschema's: RIC
 - Beter inzicht in het produkt: NK
- Risicovolle behandeling: chemotherapie en radiotherapie
- Complicaties: vroege en late



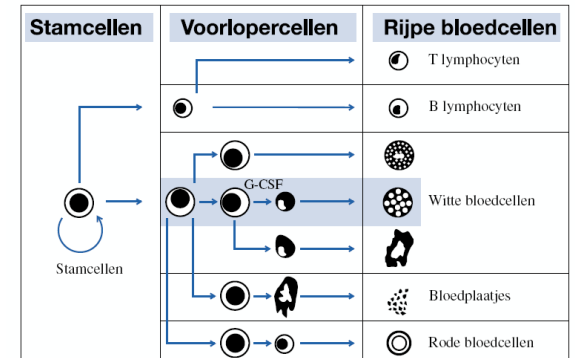
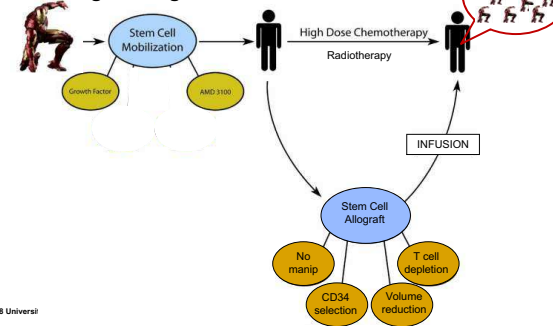
Principe

Autoloog vs allogeen: AUTOLOOG



Principe

Autoloog vs allogeen: ALLOGEEN



Autologe stamceltransplantatie

- Principe
- Indicaties
- Stamcelcollecte
- Verloop

Indicaties

- Multipel myeloom**
 - Vroeger: VADx4 → hoge dosis cyclofosfamide → mobilisatie → SCT
 - Nu: R/ afhankelijk van genetica/leeftijd/riscoscore; nieuwe produkten (thalidomide/revlimid/dexa/velcade/chemo); langere tijd voor SCT
- Lymfoom**
 - NHL
 - Agressief
 - DLBCL: relapse, chemosensitief, fit
 - PTCL: eerste lijn indien voldoende fit
 - MCL: eerste lijn indien voldoende fit
 - Indolent
 - FL: eerste lijn indien voldoende fit
 - HL: primair refractair en relapse

Indicaties

- Soliede tumoren**
 - Testisca/ embryonaal cel carcinoom, hoog risico
 - Ewing sarcoom
 - Andere, vaak in kader van klinische studies
 - Borstcarcinoom: verlaten, met reden?
- Rescue bij allogene stamceltransplantatie met hoog risico op graft failure bvb na NB**

Indicaties

- Timing van mobilisatie**
 - Uitdaging!
 - Steeds vaker moeilijke mobilisatie
- Timing van stamceltransplantatie**
 - Gepland, onmiddellijk na kort herstel
 - Gepland, op later tijdstip, bvb na chemotherapie
 - Niet gepland, maar in bepaalde gevallen, bvb in goede CR stamcellen oogsten: bij relapse reïnfunderen

Autologe stamceltransplantatie

- Principe
- Indicaties
- Stamcelcollecte**
- Verloop

Stamcelcollecte

- Pre-stamcelcollecte onderzoeken
- Mobilisatie
- Aferese (voorafgegaan door mobilisatie)
- Beenmergoogst (meestal zonder mobilisatie vooraf)
- Stamcelverwerking

Stamcelcollecte

- ◊ Pre-stamcelcollecte onderzoeken
- ◊ Mobilisatie
- ◊ Aferese (voorafgegaan door mobilisatie)
- ◊ Beenmerggoest (meestal zonder mobilisatie vooraf)
- ◊ Stamcelverwerking

Stamcelcollecte

- ◊ Pre-stamcelcollecte onderzoeken
 - ◊ Labo / serologie < 30 dagen
 - ◊ Vragenlijst
 - ◊ Klinisch onderzoek
 - ◊ Specifieke aandachtspunten voor aferese/BMO
 - ◊ Herevaluatie onderliggende ziekte: geen maligne cellen in collecte
- ◊ JACIE: "als het niet op "papier" staat, is het niet gebeurd"
 - ◊ Informed consent
 - ◊ Communicatie tussen klinische eenheid – aferese-eenheid/BMO-team - stamcelverwerking
 - ◊ Donorgeschiktheidsformulier

Stamcelcollecte

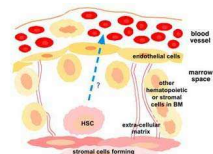
- ◊ Pre-stamcelcollecte onderzoeken
- ◊ Mobilisatie
- ◊ Aferese (voorafgegaan door mobilisatie)
- ◊ Beenmerggoest (meestal zonder mobilisatie vooraf)
- ◊ Stamcelverwerking

Stamcelcollecte

- ◊ Mobilisatie
 - ◊ Na chemotherapie: bvb DHAP, ICE, CYCLO, ...
 - ◊ Moelijker voorspelbaar tijdstip van mobilisatie
 - ◊ A blanc
 - ◊ Goed voorspelbaar bij gezonde donor, moeilijker bij patiënt die reeds chemo heeft gehad
 - ◊ Producten:
 - ◊ G-CSF (Neupogen=filgrastim; Granocyte=lenograstim)
 - ◊ Anti-CXCR4 (Mozobil)

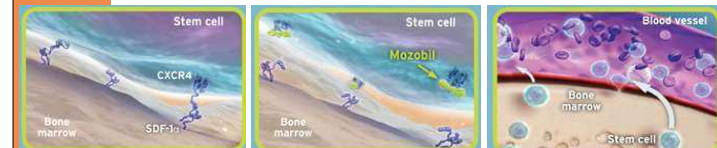
Stamcelcollecte

- ◊ Mobilisatie
 - ◊ G-CSF (Neupogen=filgrastim; Granocyte=lenograstim)
 - ◊ Praktisch:
 - ◊ Neupogen: 10 µg/kg in 1 gift
 - ◊ Granocyte: 1 spuit per 1.8 m²



Stamcelcollecte

- ◊ Mobilisatie
 - ◊ Anti-CXCR4 (Mozobil)



Stamcelcollecte

- ◊ Mobilisatie
 - ◊ Anti-CXCR4 (Mozobil)
 - ◊ Praktisch: niet voor elke indicatie terugbetaald (LY/MM)

**Mozobil (plerixafor injection)
Administration**

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
G-CSF (10 micrograms/kg)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mozobil (0.24 mg/kg)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Apheresis					✓	✓	✓	✓

* Administer G-CSF (10 micrograms/kg) each morning for 4 days prior to first evening dose of Mozobil and each morning of apheresis.
 * Administer Mozobil (0.24 mg/kg) approximately 11 hours prior to initiation of each apheresis.
 - Mozobil can be administered for up to 4 consecutive days.

G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.
 †Trade name
 Mozobil (prescribing information), Cambridge, MA, Genzyme Corp, 2008.

Stamcelcollecte

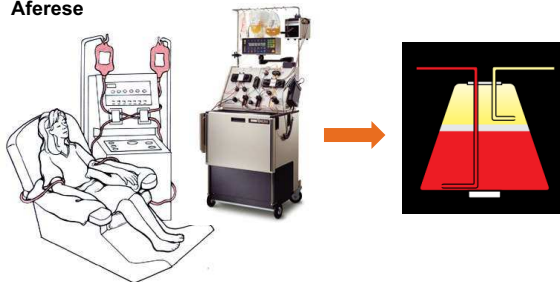
- ◊ Mobilisatie
 - ◊ Labo opvolgen (niet altijd even voorspelbaar): CD34+ telling
 - ◊ Na chemo: dag +10-12
 - ◊ A blanc: D +5-6
 - ◊ Flowchart
 - ◊ CD34+ > 10/μl → aferese
 - ◊ CD34+ > 10/μl → verder met neupogen / mozobil...

Stamcelcollecte

- ◊ Pre-stamcelcollecte onderzoeken
- ◊ Mobilisatie
- ◊ Aferese (voorafgegaan door mobilisatie)
- ◊ Beenmerggoogst (meestal zonder mobilisatie vooraf)
- ◊ Stamcelverwerking

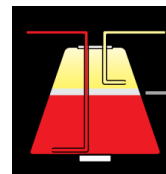
Stamcelcollecte

- ◊ Aferese



Stamcelcollecte

- ◊ Aferese



- Witte bloedcellen, aangerijkt voor voorlopercellen en kleine hoeveelheid échte stamcellen
- klein aantal RBC, bloedplaatjes
- plasma

Stamcelcollecte

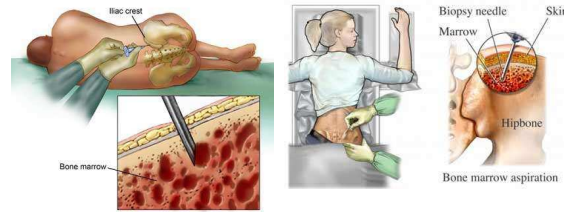
- ◊ Pre-aferese onderzoeken
- ◊ Mobilisatie
- ◊ Aferese (voorafgegaan door mobilisatie)
- ◊ Beenmerggoogst (meestal zonder mobilisatie vooraf)
- ◊ Stamcelverwerking

Stamcelcollecte

- ◊ **Beenmergoogst**
 - ◊ Voorkeur patiënt
 - ◊ Indien mobilisatie niet lukt

Stamcelcollecte

- ◊ **Beenmergoogst**



Stamcelcollecte

- ◊ **Beenmergoogst**



Stamcelcollecte

- ◊ Pre-stamcelcollecte onderzoeken
- ◊ Mobilisatie
- ◊ Aferese (voorafgegaan door mobilisatie)
- ◊ Beenmergoogst (meestal zonder mobilisatie vooraf)
- ◊ **Stamcelverwerking**

Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking**
 - ◊ In clean room faciliteit: telling, centrifugatie
 - ◊ Invriezen: in zakken + testsamples (kleine buisjes)
 - ◊ Gespecialiseerde verwerking (voor invriezen of na ontdooien)
 - ◊ CD34 selectie
 - ◊ T cel depletie
 - ◊ RBC depletie
 - ◊ Eventuele kankercellen verwijderen
 - ◊ Volumereductie (vnl bij kinderen)
 - ◊ Ontdooien

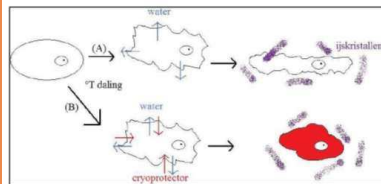
Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: invriezen**
 - ◊ Zakken > aferese / BMO
 - ◊ Telling
 - ◊ Centrifugatie – TROC ↑
- ◊ Supernatans verwijderen (manuele plasma extractor)
- ◊ Resuspensiemix: max 120 x 10⁸ / zak (100 ml/zak)



Stamcelcollecte

- ◊ Stamcelverwerking: invriezen
 - ◊ Invriezen in
 - ◊ Oplossing
 - ◊ DMSO



© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

31

Stamcelcollecte

- ◊ Stamcelverwerking: invriezen
 - ◊ DMSO



DMSO en geleidelijk invriezen

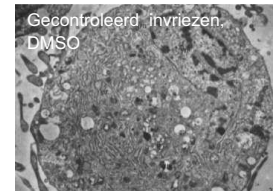
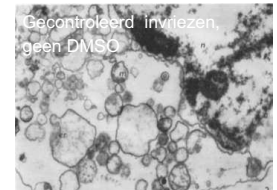
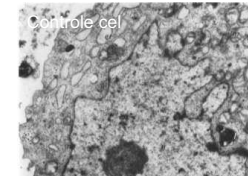
37°C ——— -198°C ——— 0°C ——— 37°C

© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

32

Stamcelcollecte

- ◊ Stamcelverwerking: invriezen
 - ◊ DMSO



© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

Stamcelcollecte

- ◊ Stamcelverwerking: invriezen



© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

34

Stamcelcollecte

- ◊ Stamcelverwerking: invriezen



© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

35

Stamcelcollecte

- ◊ Stamcelverwerking: invriezen



© 2008 Un

36

Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: invriezen**
 - ◊ Vooraf: ontdooien test sample
 - ◊ Bepalen recovery (opbrengst): totaal en CD34+
 - ◊ Cruciaal voor plannen SCT

Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: ontdooien**



- Vroeger: in het labo: wegwassen DMSO
- Nu: bedside (nadelen!)
 - Warmwaterbad
 - Sahara

Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: ontdooien: bedside**



Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: ontdooien**
 - ◊ Warmwaterbad



Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: ontdooien**
 - ◊ Sahara



Stamcelcollecte

- ◊ **Stamcelverwerking: ontdooien**
 - ◊ Sahara



Stamcelcollecte

- Stamcelverwerking: CD34 selectie
 - CliniMACS



Autologe stamceltransplantatie

- Principe
- Indicaties
- Stamcelcollecte
- Verloop

Verloop

- Pre-transplant onderzoeken
- Verloop transplantatie zelf / opname
- Follow-up

Verloop

- Pre-transplant onderzoeken
- Verloop transplantatie zelf / opname
- Follow-up

Verloop

- Pretransplantonderzoeken
 - Uitgebreid labo
 - Longfunctie
 - Ejectiefractie
 - Herevaluatie onderliggende ziekte
 - HCT-CI
 - Gesprek (tool) - informed consent – brochure
 - Rondleiding – betrokkenheid vpk – verpleegkundig specialist hemato

Verloop

- Pre-transplantonderzoeken: HCT-CI

Medicatie	Verwachting	Controle in verloop	Papier
UC-PAT-048	1	13 SEP 2009	1 van 3

HCT-CI score voor allogene stamceltransplantatie

ORGANEN	AANDOENING	BESCHRIJVING	SCORE
HAART	Achttien	MI of VK-Ernie links naar rechts ventriculaire atriale conductie	1
	Centrale dysfunctie	congestieve hartfalen	1
	Stenose/afsluiting	AVB/AVK/AVK-afsluiting	3
LONGS	Mediastinale massa	ELCO of met FEV1 < 60%	3
	Massa	Dyspnoe in rust Dyspnoe in loop	3
LEVER	Mild lever	Cholestatische hepatitis BIL > 1,5 x NLN AST > 1,5 x NLN ALT > 1,5 x NLN	1
	Matig lever	BIL > 1,5 x NLN AST > 1,5 x NLN ALT > 1,5 x NLN	3
	Ernstig lever	BIL > 1,5 x NLN AST > 1,5 x NLN ALT > 1,5 x NLN	3
NI	SD	Zwakke van creatine clearance	1
	Ernstig SD	Ernstige van creatine clearance	3
NIER	Mediastinale massa	Dyspnoe in loop Dyspnoe in rust VVO-afwijkingen	3

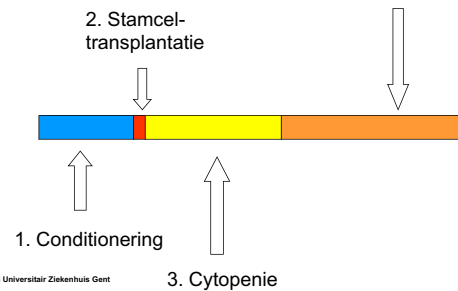
ENDO	Dribben	Moed van bloedsuiker met orale saccharose of fructose (die niet als glucose dient aanvaardbaar)	1
	Oedeem	BMI > 35 kg/m²	1
CES	OVA	TIA CTA	1
	Psychiatrisch	Depressie of agoraphobie waartoe consent of behandeling door psychiater aanvaardbaar	1
EBEEM	Bloedsuiker	BA perifere vasculair systeem CTD perifere vasculair	3
INFEC	Infectie	Niet voor voortzetting van autohematocel behandeling aanvaardbaar in 12w	1
ONCOL	Vroeg stadium tumoren	Wanneer voortzetting op patho. wijk moment in de VO. behouden kan worden	3

Verloop

- Pre-transplant onderzoeken
- Verloop transplantatie zelf / opname
- Follow-up

Verloop

- Stamceltransplantatie - opname
- 4. Immun-reconstitutie



Verloop: Stamceltransplantatie

Transplant schema auto

Naam patient: _____ Leeftijd: _____
 Adresnummer: _____ Geslacht: _____
 Diagnose: _____ Transplant type: _____
 Remissiestatus pre: _____

PATIENT gegevens
 Bloedgroep: _____
 CMV serostatus: _____ VZV serostatus: _____ HSV serostatus: _____
 CMV neg bloedproducten: _____ EBV: _____ Toxo serostatus: _____

Behandelsprotocol (standaard – experimenteel): _____

Zie klapper

Behandelingsschema:

Datum	Dag	Toediening
31/03/2009	Woensdag	Melfalan IV
2/4/2009	Woonerdag	Infusie PBSC

OPMERKINGEN:

- geen kepiranoh (palifermin) ter preventie van orale mucositis, starten staten caphosol gedurende 3 dagen, indien goed resultaat voor te schrijven als pte akkoord (voortopig geen terugbetaling), laser bij letels

Product: PBSC / BM

Arts die document heeft opgemaakt: Tessa Kerre

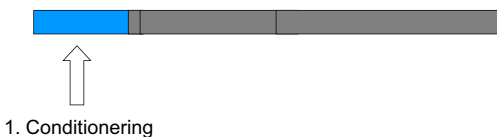
Handtekening: _____ Datum: 30/3/2009

Behandelend arts (indien verschillend van arts die document heeft opgemaakt): _____

Handtekening: _____ Datum: _____

Verloop

- Stamceltransplantatie - opname



Verloop

- Stamceltransplantatie – opname: conditioning
 - Conditioning : afhankelijk van indicatie
 - MM: Melfalan 200 mg/m²
 - Lymfoom: BEAM = BCNU, cytarabine, etoposide, melfalan
 - AML: HD cyclo + TBI
 - Soliede tumoren, afhankelijk van type tumor
 - Supportief
 - Kweken
 - Preventie infecties: fluconazole, colimycine, zovirax, bactrim
 - Mondspoeling (dentio/SCT/cafosol) – laser
 - Groefactoren: neulasta dag van SCT

Verloop

- Stamceltransplantatie - opname

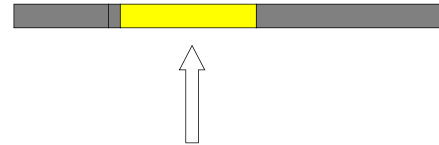


Verloop

- ◊ **Stamceltransplantatie – opname: transplantatie**
 - ◊ Cellen 'homen' naar naar long, lever, beenmerg, milt en dan opnieuw naar beenmerg
 - ◊ Bij cryopreservatie ademt de patient DMSO uit
 - ◊ Corticoïden vooraf: 2 g

Verloop

- ◊ **Stamceltransplantatie - opname**



3. Cytopenie

Verloop

- ◊ **Stamceltransplantatie – opname: cytopenie**
- ◊ Absolute neutropenie, transfusiedependent voor trombocyten en RBC
- ◊ Infecties
 - ◊ Neutropene koorts
 - ◊ Bacterieel Gr-/+: breedspectrumantibiotica bij koorts (beleid)
 - ◊ Viraal
 - ◊ HSV, VZV: profylaxe acyclovir
 - ◊ CMV: pre-emptieve behandeling (bij oplopend PCR)
 - ◊ Schimmels en gisten:
 - ◊ vooral door kolonisatieverstoring
 - ◊ profylaxie diflucan (gisten)
 - ◊ Diagnostiek: galactomannan, kweken, HRCT/CT sin, BAL, transthoracale biopsie

Verloop

- ◊ **Stamceltransplantatie - opname**

4. Immun-reconstitutie



Verloop

- ◊ **Stamceltransplantatie – opname: immunreconstitutie**

- ◊ Herstel uit neutropenie: afh conditionering en neutropene koorts: D5-15
- ◊ Herstel uit lymfopenie: geleidelijk, hervaccinatie nodig
- ◊ Herstel hypogammaglobulinemie: geleidelijk, opvolgen en evt substitutie

Verloop

- ◊ Pre-transplant onderzoeken
- ◊ Verloop transplantatie zelf / opname
- ◊ **Follow-up**

