

PASIENTINFORMASJON

AUTOLOG STAMCELLE- TRANSPLANTASJON VED MS

**TIL PASIENTER MED MULTIPPEL SKLEROSE (MS) SOM ER
HENVIST FRA NASJONAL KOMPETANSETJENESTE FOR MS
TIL MEDISINSK AVDELING, HAUKELAND
UNIVERSITETSSJUKEHUS MED TANKE PÅ AUTOLOG
HEMATOPOIETISK STAMCELLETRANSPLANTASJON (HSCT)**

Medisinsk avdeling, hematologisk seksjon,
Haukeland universitetssjukehus.

Versjon fra mai 2016.

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Bakgrunnsinformasjon om multipel sklerose og HSCT	3
Hva er stamceller?	3
Hva er autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)?	3
Oversikt over utredning og behandling (3 faser):	4
Supplerende informasjon om stamcellemobilisering og perifer stamcellehøsting (Fase 2)	5
Forbehandling for å få stamceller til å gå over fra benmarg til blodbane	5
Hvordan foregår stamcellehøsting?	5
Supplerende informasjon om HSCT (Fase 3)	6
Cellegift, ATG og tilbakeføring av stamceller.....	6
«Forventede» bivirkninger av HSCT	7
Lave blodverdier – isolatperiode med komplikasjonsrisiko	7
Feber og infeksjoner	7
Mage- tarm symptomer.....	7
Nedsatt fruktbarhet (fertilitetsproblemer).....	7
Utskrivelse fra sykehuset.....	8
Tiden etter utreise	8
Jevn legekontakt og blodprøvetaking	8
Smitterisiko	8
Nedsatt matlyst.....	8
Utmattelse («fatigue»)	9
Seksualitet	9
Hårtap (alopecia).....	9
Cellegiftbehandlingen medfører håravfall; du vil i forkant kunne få rekvisisjon på parykk/hodeplagg. Vanligvis kommer håret godt tilbake i løpet av 3-6 mndr.	9
Psykiske reaksjoner.....	9
Vaksinering	9
Lavt stoffskifte og immunologisk trombocytopeni (lavt blodplattetall)	9

Bakgrunnsinformasjon om multippel sklerose og HSCT

Celler i immunforsvaret kan bli «feilprogrammert» til å angripe eget vev og forårsake skade i ett eller flere av kroppens organer. MS er en slik «autoimmun» tilstand. Ved MS vet vi at noen av kroppens hvite blodlegemer (lymfocytter) er involverte i angrep mot celler i nervesystemet. Symptomene man merker avhenger av hvilken del av nervesystemet som er mest affisert og hvor aggressiv sykdommen er. Endel pasienter har nytte av «immunmodulerende» tablett- og sprøytebehandling. Hos noen utvikler sykdommen seg likevel, og man har i store forskningsstudier observert pasienter som har god og langvarig effekt av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), som i Norge også kalles høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). HMAS er en generell betegnelse for denne typen behandling, som krever bruk av cellegift (cyklofosfamid) i relativt høy dose sammenlignet med annen bruk av denne cellegiften. Ved HSCT/HMAS for MS gir vi dog en kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og Thymoglobulin/ATG som samlet er et mer «lavintens» medikamentregime enn det endel andre transplantasjonssentre bruker ved MS (f.eks BEAM). Vi har valgt et lavintens behandlingsregime fordi nyere forskning viser god effekt også av disse, men lavere bivirkningsfrekvens og dødelighet enn ved høyintense regimer.

Dette dokumentet presenterer hovedlinjene i forundersøkelser (pretransplantasjonsutredning) og i behandlingsopplegget, og er ment å gi deg et utgangspunkt for videre kommunikasjon med hematologen du om kort tid vil møte ved vår poliklinikk (Fase 1, se under).

Hva er stamceller?

En hematopoietisk stamcelle er en celletype i benmargen som har mulighet til å utvikle seg til alle de forskjellige typene blodceller; hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater. Vi har i dag godt utprøvde prosedyrer som gjør at stamceller kan frigjøres fra benmargen, fanges opp eller «høstes» ute i blodbanen, og deretter fryses ned til senere bruk. Opptinte stamceller kan senere settes tilbake i blodbanen, der de «finder veien» tilbake til sitt opprinnelsessted inne i knoklene og videreutvikler seg til normale blodlegemer. Tilbakeføring av egne stamceller er særlig verdifullt i situasjoner hvor behandling delvis eller fullstendig har slått ut benmargsfunksjonen.

Hva er autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)?

Cellegifttypen som brukes ved HSCT for MS (cyklofosfamid) benyttes også ved endel kreftsykdommer i blodcellene. Cyklofosfamid kombineres med et medikament som spesifikt angriper kroppens lymfocytter, som er en type hvite blodceller (antithymocytglobulin/ATG). Hovedformålet er å slå ut en hovedandel av de syke lymfocytene, og igangsette prosesser som normaliserer eller «resetter» immunforsvaret. Målet er å stoppe videre sykdomsutvikling, - og hos noen vil reparasjonsprosesser over tid kunne gjøre at tidligere symptomer blir mindre uttalte eller forsvinner. Noen vil dessverre på tross av HSCT kunne få MS-attakker og ny forverring av sin MS.

Kombinert cellegiftbehandling og ATG vil også ødelegge mange normale benmargsceller, og i en periode derfor forårsake «benmargssvikt» med blant annet økt fare for infeksjoner. For å korte ned på denne perioden settes forhåndshøstede stamceller fra deg selv tilbake inn i blodbanen (autolog stamcellestøtte). Pasienter får «isolatrom», og særskilt tett oppfølging av leger og pleiepersonale i dagene som forløper inntil stamcellene har funnet tilbake til sitt opprinnelsessted og har satt igang ny produksjon av blodceller. Isolatperioden strekker seg vanligvis fra få dager til rundt 2 uker.

Oversikt over utredning og behandling (3 faser):

Fase 1: Pretransplantasjonsutredning.

For å kunne vurdere om kroppens organer med høy sannsynlighet vil tåle behandlingen med cellegift og ATG, vil vi i forkant kartlegge funksjonen til «kritiske» organer som hjerte og lunger, og gjennomføre undersøkelse av munnhule/tannstatus med tanke på om noe kan medføre særskilt risiko for infeksjon i isolatperioden; - forhold som det derfor må gjøres noe med før behandlingen eller som det må tas spesielt hensyn til under behandlingen. Forundersøkelsene vil vanligvis gjennomføres ved lokalsykehuset i samarbeid med nevrologen som har henvist deg. Svarene på undersøkelsene vil gjennomgås av en av våre hematologer (spesialist på HSCT) før du kommer til poliklinisk konsultasjon hos samme hematolog og en nevrolog ved Haukeland Universitetssjukehus. Pasient og pårørende (1-2 pårørende kan være med dersom du ønsker det) vil da få anledning til å stille spørsmål om resultatet av forundersøkelsene og om behandlingen, og hematologen vil i samråd med pasienten avgjøre om en skal gå videre til fase 2 og 3. Eventuelt vil det utstedes rekvisisjon til parykk/hodeplagg, da HSCT vil medføre et - oftest forbigående - hårtap. Mannlige pasienter får tilbud om å få bevart sæd ved nedfrysning (kryopreservasjon). Kvinner kan søke om uttak og nedfrysning av egg eller eggstokk (ovarium), se mer informasjon om dette på side 7.

Fase 2: Stamcellemobilisering (høstekur) og stamcellehøsting (2 innleggelser):

En intravenøs cellegiftkur på sykehus og påfølgende sprøyter med «vekstfaktor» (G-CSF) i underhuden på magen vil medføre at stamceller frigis fra benmargen og går ut i blodbanen, og legge til rette for at stamceller kan «høstes» fra blodet uken etter.

En blir først innlagt i 2-3 dager for å få cellegift (enten ved Hematologisk sengepost på Haukeland Universitetssjukehus eller etter avtale ved et annet lokal/regionssykehus med erfaring med slik «høstekur»); vanligvis blir en innlagt sykehuset en torsdag, får cellegiftbehandlingen fredag og kan reise hjem lørdag.

Deretter kan en vanligvis være hjemme til neste innleggelse for stamcellehøsting ved Haukeland Universitetssjukehus vel en uke senere. I perioden hjemme settes det en sprøyte med vekstfaktor hver kveld fra og med tirsdagen (sprøyten kan settes av en selv, et familiemedlem etter opplæring - eller av helsepersonell i lokalmiljøet). Man innlegges så påfølgende søndag formiddag ved Hematologisk sengepost, Haukeland Universitetssjukehus. Stamcellehøstingen gjennomføres ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin neste dag eller en av de nærmeste dagene. Stamcellehøsting utføres via en nål (veneflon) i armen eller gjennom et «høstekateter» på halsen.

Stamcellene blir skilt fra andre celler, og lagres i nedfrost tilstand. Innleggelsen for stamcellehøsting tar vanligvis 3-4 dager.

Fase 3: HSCT: Cyklofosfamid cellegiftbehandling (samme virkestoff som i fase 2, men i høyere dose i flere dager) og ATG, intravenøs tilbakeførsel (reinfusjon) av dine høstede stamceller (autolog stamcelletransplantasjon) og deretter tett oppfølging/støttebehandling i isolatperiode. Innleggelsen for HSCT varer vanligvis 3-4 uker. Pårørende vil kunne bestille opphold på Haukeland sykehotell eller leie sengepostens leilighet dersom den er ledig (betales selv).

Supplerende informasjon om stamcellemobilisering og perifer stamcellehøsting (Fase 2)

Forbehandling for å få stamceller til å gå over fra benmarg til blodbane

1. Når du skal starte «høstekur» blir du innlagt torsdag eller fredag. Fredag får du først væsketilførsel intravenøst, deretter intravenøs cellegiftkur (cyklofosfamid $2\text{g}/\text{m}^2$ kroppsoverflate beregnet ut i fra din høyde og vekt) i 1 time. Rikelig intravenøs væsketilførsel fortsettes utover kvelden for å sikre god gjennomstrømming gjennom nyrene (mye vannlating), og et medikament gis også for å beskytte urinblæren mot cellegiftrester i urinen. Du vil få kvalmestillende medikamenter, men det er ikke alle som blir kvalme. Vanligvis reiser du hjem neste dag (lørdag).
2. Fra og med den fjerde dagen etter cellegiftkur (tirsdag) settes sprøyter med vekstfaktor (G-CSF), som også finnes i kroppen naturlig, og som stimulerer benmargen. Sprøyteinnholdet settes under huden (subcutan injeksjon). Denne sprøyten kan du lære å sette selv. Du skal ha sprøyten en gang hver kveld helt til du er ferdig med stamcellehøstingen. En bivirkning av vekstfaktor kan være smerter i muskler og knokler. Du kan ved behov bruke smertestillende medisin, for eksempel paracetamol (eller annen smertestillende tablettbehandling dersom du ikke tåler paracetamol).

Hvordan foregår stamcellehøsting?

Innleggelse på hematologisk sengepost (Medisinsk avdeling post 5 nord på Haukeland universitetssjukehus) skjer søndag formiddag før kl. 13 (10 dager etter cellegiftkuren). I løpet av dagen blir du tatt i mot av lege som undersøker deg og utformer en innkostjournal (rapport i elektronisk journal). Neste morgen tas blodprøver kl.06.00 samtidig som du får en ekstra sprøyte med vekstfaktor. Hvis blodprøven viser at antall stamceller i blodet er tilstrekkelig høyt, starter man stamcellehøsting. Personale fra Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin («Blodbanken») høster stamcellene enten via blodårer i armen eller – hvis blodårene på armen ikke kan benyttes - gjennom et «høstekateter» som legges av en anestesilege. Høstekateter blir eventuelt lagt inn i en blodåre i halsregionen.

Selve «høstingen» gjøres i et rom på Blodbanken. Høsteststyret kobles til en maskin, slik at blod fra deg går inn i maskinen. Ved hjelp av sentrifuger blir stamceller skilt ut fra blodet og

samlet i en egen pose. Resten av blodet går tilbake til kroppen. Det er små mengder blod som er inne i maskinen til enhver tid, og det tar derfor 4-5 timer å høste nok stamceller.

Du ligger/sitter i en seng mens høstingen pågår. Det er lurt å ta med deg lesestoff, eventuelt radio, CD- eller MP3-spiller for å få tiden til å gå fortere. Du kan spise og drikke mens høsting pågår. Høstingen medfører ikke smerter. Noen kan merke prikking rundt munnen, dette skyldes nedsatt mengde kalk i blodet. Du vil få tilførsel av kalsium for å motvirke dette.

Etter dagens høsting analyseres produktet for å se om det er høstet nok stamceller, eller om supplerende høsting må gjøres neste dag (gjennom samme veneflon eller høstekateter). Etter at høstingen er ferdig kan du reise hjem. Har du høstekateter vil dette bli fjernet før utreise. Innleggelse til HSCT (Fase 3) vil skje 1-3 måneder senere.

Stamcellene tilsettes forskjellige stoffer; DMSO (svovelforbindelse), albumin og stivelse, slik at cellene skal bli godt bevart. Deretter fryses de i flytende nitrogen, og forblir nedfrost inntil du i forbindelse med HSCT får opptinte stamceller tilbake.

Supplerende informasjon om HSCT (Fase 3)

Cellegift, ATG og tilbakeføring av stamceller

1. Ved innleggelsen for HSCT blir du samme dag undersøkt av lege, og det tas blodprøver. Noen pasienter har allerede fått innlagt «sentralvenøst kateter» (SVK) på nærmeste lokal- eller regionssykehus. Dersom du ikke har slikt kateter, legger en anestesilege inn et tynt SVK-kateter i et blodkar på halsen. Dette gjøres i lokalbedøvelse. Kateteret blir innlagt for at det skal være lettere å gi cellegift, antibiotika, blodprodukter (røde blodlegemer eller blodplater), intravenøs væsketilførsel og annen «støttebehandling» under oppholdet.
2. I løpet av få dager starter «kondisjoneringskur»; cellegift (Cyklofosamid 50 mg/kg kroppsvekt i 4 dager) og ATG (5 dager). Cellegifttypen er den samme som du fikk ved høstekuren, men dosen er høyere og gitt over flere dager. Det gis blærebeskyttende medisin og rikelig intravenøs væsketilførsel, som også denne gangen medfører mye vannlating. Du får faste kvalmeforebyggende medikamenter og ekstradoser av kvalmedempende medisiner ved behov.
3. Fem dager etter start av cellegiftbehandlingen får du (på sengeposten) tilbakeført dine opptinte stamceller til blodbanen. Sykepleier har på forhånd gjort SVK-kateteret klart for stamcelleinfusjon, og stamcelleoppløsningen drypper inn i blodet gjennom kateteret som ved en vanlig blodoverføring. Stamcellene vet at de hører hjemme i benmargen, og finner i løpet av de nærmeste dagene veien dit selv. På grunn av tilsetningsstoffene i stamcelleposen kommer det en spesiell lukt i rommet de første timene, og du kan merke en fremmed smak i munnen, som kan bedres ved at du suger på drops.

Det blir forbigående gitt steroidbehandling for å motvirke ATG-assosiert «serumsyke», og noen får også G-CSF sprøyter i etterkant av HSCT. Kondisjoneringskur og tilbakeføring av stamceller (reinfusjon) kan gis på et vanlig rom, mens du i påfølgende periode med «beskyttende isolat» må holde deg på enerom. Blodtrykk måles morgen og kveld.

«Forventede» bivirkninger av HSCT

Lave blodverdier – isolatperiode med komplikasjonsrisiko

Ved påvisning av lave verdier av røde blodlegemer (hemoglobinnivå) eller blodplater i de daglige blodprøvene, eller ved hvis du skulle få blødningssymptomer vil du få tilførsel av blod (erytrocytt-transfusjon) og/eller blodplater (trombocytt-transfusjon).

Etter noen dager, vanligvis vel en uke etter innleggelsen, vil du ha så lavt nivå av hvite blodlegemer i blodsirkulasjonen (nedsatt immunforsvar) at du trenger å være i «beskyttende isolat» på enerom for å redusere risikoen for infeksjoner. På tross av isolatet må du forvente at du i denne perioden kan ha behov for intravenøs antibiotikabehandling (se under). Alvorlige infeksjoner kan utvikle seg raskt til en livstruende tilstand, og i sjeldne tilfeller kan det bli behov for overføring til intensivavsnittet for viktig støttebehandling. Manglende respons på infeksjonsbehandling er viktigste årsak til død i forbindelse med stamcelletransplantasjoner. Selv om dødeligheten er lav ved bruk av lavintense kondisjoningsregimer, er det viktig å være klar over at en i verste fall kan dø av alvorlige komplikasjoner.

Du må beregne at du må være 1-2 uker i beskyttende isolat. Du får i denne perioden som hovedregel ikke komme ut fra rommet. De som kommer inn til deg må være friske og ikke ha tegn til pågående infeksjon. Infeksjonsfrie, nære bekjente og familiemedlemmer du ønsker besøk av, kan få komme på besøk uavhengig av visittid så lenge du er isolert. Besøkende må henge yttertøy utenfor rommet. Det er ikke nødvendig med munnbind/hansker, men grundig **håndvask er viktig**. Fordi det kan følge bakterier med jord og planter, er det ikke lov å ha blomster på isolatet, hverken potteplanter eller avskårne blomster.

Feber og infeksjoner

Fordi immunforsvaret er nedsatt er det er ikke uvanlig å få feber og infeksjoner når en har lav mengde hvite blodlegemer. Vi begynner behandling med antibiotika ved tegn til infeksjon. ATG og prednisolonbehandling gir økt risiko for infeksjoner med bl.a. cytomegalovirus (CMV), og vi følger særskilt med på faste CMV-blodprøver og aktuelle symptomer.

Mage- tarm symptomer

Cellegiftbehandling gir hyppig irritert tarmvegg, som kan resultere i kvalme, diare og magesmerter. Du vil få intravenøs væske og medikamenter mot kvalme og smerter når det er nødvendig. Noen vil også trenge intravenøs ernæring. Disse bivirkningene pleier å komme seg betydelig når nivået av de hvite blodlegemene har steget så mye at du kan komme ut fra beskyttende isolat. Nedsatt matlyst og slapphet kan vare lenger, også en god stund etter utskrivelsen, men dette vil gradvis bli bedre.

Nedsatt fruktbarhet (fertilitetsproblemer))

Fertilitetsbevarende behandling er et tilbud til unge kvinner og jenter som skal gjennomgå behandling der sannsynligheten for varig sterilitet etter behandling er >50%. Vi har per i dag

ikke god nok informasjon om eventuelt nedsatt fruktbarhet etter HSCT for MS. Erfaringen er at mange blir gravide i etterkant. Eventuelt uttak av eggstokk (ovarium) skjer ved hjelp av kikkhullskirurgi, mens uttak av ubefruktede egg kan gjøres via skjeden (vagina) etter hormonbehandling. Begge prosedyrer ansees som «eksperimentelle». Menn får tilbud om bevaring av sæd ved nedfrysing (cryopreservasjon) Dette er en enkel prosedyre.

Utskrivelse fra sykehuset

Allmenntilstand og evt. behov for å fortsette med antibiotika vil være med på å bestemme når du skal skrives ut fra sykehuset til annet lokal/regionssykehus eller hjem. SVK fjernes før utreise til hjemmet. Ved utreise får du informasjon om når og hvor du skal gå til kontroller.

Tiden etter utreise

Jevn legekontakt og blodprøvetaking

De første 100 dager etter stamcelleinfusjonen anbefales ukentlige blodprøver (inkl. prøver for ulike virus: CMV-PCR og evt. EBV-PCR) og legevurdering. Første legekonsultasjon etter hjemreise bør være hos hematolog eller nevrolog på hjemsykehuset. Videre plan for oppfølging og tidspunkt for overføring til annen lege/fastlege med konsultativ tilgang til hematolog bestemmes deretter fortløpende av hematolog/nevrolog i samarbeid med deg som pasient. Du må videre ha lav terskel for supplerende legekontakt selv ved minste mistanke om infeksjon. Du vil bli innkalt til kontroll ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS etter 3, 6 og 12 måneder. Skissert vaksinasjonsopplegg må følges opp av fastlege og pasient.

Smittorisiko

De første ukene etter høydosebehandlingen bør du unngå smitte i den grad det er mulig. Du bør unngå store forsamlinger og personer du vet er syke. God håndhygiene er den beste måten å unngå smitte på. Søk lege dersom du får feber over 38°C.

Du fortsetter med noen forebyggende antibiotikatabletter i 2-6 måneder:

Valtrex 500 mg morgen og kveld (varighet 6 mndr)

Diflucan 200 mg morgen (varighet 3 mndr)

Trimetoprim sulfa 2 tabl x morgen og kveld lørdager og søndager (varighet 2 mndr).

Nedsatt matlyst

Mange sliter med nedsatt matlyst også etter at de er kommet hjem. Dette vil bedre seg etterhvert. Ved munntørrehet er det særlig viktig med god tannhygiene. Kroppen må få tilført næringsstoffer for å gjenvinne energi. Prøv å variere det du spiser. Hyppige små måltider er lettere enn noen få store. Maten kan gjøres mer "næringstett" ved å tilsette fløte, melkepulver osv. i annen mat. Ernæringsdrikker kan du lage selv eller kjøpe ferdige på apotek.

Utmattelse («fatigue»)

De fleste pasienter vil føle seg slitne/ha nedsatt energi i noen uker eller måneder etter HSCT. Det er viktig at du tillater deg å ta det med ro, slappe av og gjøre ting du har glede av. Du kan gradvis øke aktivitetsnivået. Små turer i frisk luft anbefales, så kan du øke lengden av turene etterhvert. Det kan være lurt å få hjelp til husarbeidet den første tiden. Etter ca. 2-3 måneder er det noen som kan tenke seg å begynne i arbeid igjen.

Seksualitet

Menn kan få nedsatt kjønnsdrift, i noen tilfeller impotens, men dette er oftest forbigående. Både kvinner og menn kan oppleve manglende lyst i en periode, dette kan være fysisk og/eller psykisk betinget. Ta tiden til hjelp, og vær tålmodig med deg selv og din partner.

Hårtap (alopecia)

Cellegiftbehandlingen medfører håravfall; du vil i forkant kunne få rekvisisjon på parykk/hodeplagg. Vanligvis kommer håret godt tilbake i løpet av 3-6 mndr.

Psykiske reaksjoner

Tiden i isolat kan være vanskelig for mange. Også tiden etter utreise kan være en belastning. Det er en stor overgang fra å være på sykehus der du blir overvåket og passet på, til å komme hjem der en har ansvaret selv. Noen føler seg triste og nedstemte, og det kan være vanskelig å konkretisere hvorfor de føler som de gjør. For de aller fleste vil dette gå over av seg selv i løpet av noen uker. Du må være tålmodig med deg selv, godta dine følelser og la følelsene få plass. For noen er det nødvendig å bearbeide det en har vært gjennom.

Vaksinering

Vaksinering mot difteri, stivkrampe og pneumokokker (en type bakterier) starter vanligvis 1 år etter HSCT. Første influensavaksine tas ikke før tidligst etter 6 måneder, men vi anbefaler deretter at du tar influensavaksine hver høst. Se egen informasjon ved utreise til deg og til din fastlege om vaksinering.

Lavt stoffskifte og immunologisk trombocytopeni (lavt blodplatetall)

En større amerikansk studie med transplanterte MS pasienter som har fått samme behandling som hos oss viser at en liten andel pasienter i løpet av de første årene etter transplantasjon får stoffskifteproblemer og/eller lavt antall blodplater. Stoffskiftet vil bli målt i blodprøver på de oppfølgende kontrollene på Nasjonal kompetansetjeneste for MS. Lavt blodplateantall kan påkomme raskt mellom kontrollene, og vil kunne merkes ved at tannkjøttet blør lett ved tannpuss, ved neseblødning eller at du får små hudblødninger (små(røde prikker/petekkier eller større misfarginger i huden). Det er da viktig at du raskt kontakter lege og eventuelt henvises til sykehus for utredning og behandling, vanligvis steroider og/eller immunglobulin terapi. Vi ønsker å få beskjed dersom disse bivirkningene påkommer hos deg.

Pasienter som skal/er transplantert ved andre sentre bør innhente informasjon derfra, da deres høstetur, kondisjoneringskur og oppfølgingsanbefalinger kan avvike fra dette.
