
2.2 Hematopoëtische stamcellen

2.2.1 Achtergrond

Hematopoëtische (bloedvormende) stamcellen (HPSC) bevinden zich in het beenmerg, in de holle botten, zoals het borstbeen, de wervels en het bekken. Hematopoëtische stamcellen worden toegepast bij aandoeningen waarbij het eigen bloedvormend apparaat van de patiënt wegens ziekte vervangen moet worden. De belangrijkste hemato-oncologische indicaties voor hematopoëtische stamceltransplantatie zijn leukemie, non-Hodgkinlymfoom, ziekte van Hodgkin en multipel myeloom (ziekte van Kahler). Chemotherapie en (vaak) totale lichaamsbestraling worden toegepast om, indien mogelijk, de kwaadaardige cellen uit te schakelen, waarbij ook de eigen bloedaanmaak te gronde gaat en vervangen moet worden door infusie van een stamceltransplantaat. Voor niet hemato-oncologische indicaties en voor oudere patiënten wordt tegenwoordig als voorbehandeling van de patiënt alleen immuunsuppressie gegeven. Het afweersysteem van de donor kan kwaadaardige ontvanger cellen onder controle houden, het zogenaamde Graft versus Leukemie (GVL) effect.

De HPSC kunnen afkomstig zijn van de patiënt zelf (autoloog), afgenomen in een fase toen de maligniteit onder controle was, van een allogene donor met compatibele Humane Leukocyten Antigenen-systeem (HLA) weefselkenmerken (een familielid of een onverwante donor) of van HLA-compatibel navelstrengbloed.

Autologe of allogene HPSC kunnen door beenmergpuncties worden verkregen of door afname uit het perifere bloed (perifere bloedstamcellen, PBSC) middels aferese na voorbehandeling met de groeifactor granulocyt kolonie stimulerende factor (G-CSF). De laatste jaren wordt voor behandeling van volwassenen steeds meer voor PBSC gekozen onder meer wegens het potentieel grotere aantal stamcellen dat 'geogost' kan worden en het niet noodzakelijk zijn van een narcose voor de afname.

Patiënten die eerder een HPSC transplantatie hebben ondergaan, kunnen behandeld worden met lymfocyten van dezelfde donor: Donor Lymfocyten Infusie (DLI). Lymfocyten zijn witte bloedcellen die een afweerreactie tegen eventueel nog aanwezige kwaadaardige cellen van de patiënt (GVL) kunnen versterken. Lymfocyten van donororigine kunnen na een transplantatie ook leiden tot de schadelijke omgekeerde afstotingsreactie (Graft versus Host ziekte, GVHD). Soms worden de lymfocyten in het laboratorium geselecteerd en eventueel gestimuleerd ten behoeve van een gunstiger ratio GVL/GVHD.

De dertien stamcellaboratoria in Nederland werken samen in de Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland. De stamcellaboratoria testen, bewerken, en verzorgen opslag/uitgifte van stamcelproducten van autologe en verwante donoren. Alle stamcelproducten van onverwante donoren (inbegrepen navelstrengbloed) worden via de Stichting Europdonor aan de 8 academische transplantatiecentra voor een specifieke patiënt geleverd, meestal via het stamcellaboratorium. Deze slaan zo nodig de producten op of doen een aanvullende bewerking (bijv. erythrocyten-verwijdering of T-celdepletie). Onverwante stamcelproducten voor Nederlandse patiënten zijn meestal afkomstig van buitenlandse vrijwillige donoren. Ook kunnen Nederlandse onverwante donoren beenmerg, perifere bloedstamcellen of navelstrengbloed afstaan voor Nederlandse of buitenlandse patiënten.

In samenwerking met Sanquin laat Europdonor beenmerg of perifere bloed stamcellen van onverwante Nederlandse donoren afnemen in twee academische ziekenhuizen met hemaferese/stamcellaboratoria. In Nederland is er een (Sanquin) navelstrengbloedbank met eenheden die beschikbaar zijn voor onverwante transplantatie.

2.2.2 Bewerking, distributie en toepassing

In Tabel 14 en 15 zijn cijfers van bewerking, distributie en toepassing van hematopoëtische stamcellen weergegeven.

Tabel 14. Bewerking en distributie van hematopoëtische stamcellen in 2012

Type	Instellingen	Eenheid	Bewerkt	Gedistribueerd				
				Eenheid	In NL	In EU	Buiten EU	Totaal gedistribueerd
HPSC onverwant*								
Beenmerg	8	Transplantaat	67	Zak	55	8	4	67
PBSC	8	Transplantaat	339	Zak	263	5	6	274
Navelstrengbloed	7	Transplantaat	280	Zak	76	4	4	84
HPSC verwant								
Beenmerg	6	Transplantaat	21	Zak	21	0	0	21
PBSC	7	Transplantaat	201	Zak	209	0	0	209
Navelstreng	2	Transplantaat	6	Zak	6	0	0	6
HPSC autoloog								
Beenmerg	4	Transplantaat	50	Zak	121	0	0	121
PBSC	10	Transplantaat	1612	Zak	3095	0	0	3095
Navelstrengbloed**	2	Transplantaat	18397	Zak	0	0	0	0
Overige stamcellen								
Mesenchymale stamcellen	3	Transplantaat	245	Zak	258	23	0	281
Lymfocyten (DLI)	7	Transplantaat	132	Zak	92	2	2	96

* door één instelling kon slechts 'transplantaat' worden opgegeven; het weergegeven aantal gedistribueerd is hierdoor mogelijk lager dan werkelijk

**De opslag van autoloog navelstrengbloed betreft commerciële opslag als voorzorg voor de toekomst door de ouders gekozen en betaald.

Tabel 15. Toepassing van hematopoëtische stamcellen in 2012

Type	Transplantatie-centra	Ontvangers	Transplantaten				
			Eenheid	Uit NL	Uit EU	Buiten EU	Totaal aantal zakken
HPSC onverwant							
Beenmerg	7	38	Zak	1	35	2	38
PBSC	7	256	Zak	8	257	27	292
Navelstrengbloed	7	57	Zak	8	37	46	91
HPSC verwant							
Beenmerg	7	27	Zak	27	0	0	27
PBSC	7	148	Zak	163	0	0	163
Navelstrengbloed	0	0	Zak	0	0	0	0
HPSC autoloog							
Beenmerg	3	41	Zak	41	0	0	41
PBSC	11	659	Zak	2210	0	0	2210
Navelstrengbloed	0	0	Zak	0	0	0	0
Overige stamcellen							
Mesenchymale stamcellen	3	65	Zak	272	0	0	272
Lymfocyten	8	157	Zak	115	44	6	165

De cijfers over HPSC (Tabel 14 en 15) tonen verschillen tussen bewerking, distributie en toepassing van hematopoëtische stamcellen die op geaggregeerd niveau niet goed te duiden zijn. Een door één instelling gedistribueerde eenheid (mogelijk afkomstig uit het buitenland) kan door een ontvangende instelling opnieuw worden bewerkt (bijvoorbeeld T-cel depletie) voor transplantatie, waarbij de eenheid geteld moet worden als zijnde afkomstig uit een Nederlandse weefselinstelling. Daarnaast zijn gegevens door tenminste één instelling niet zoals gevraagd met 'zak' als eenheid maar als 'transplantaat' opgegeven omdat de zakken slechts in papieren registraties zijn terug te vinden.

2.2.3 Meldingen

De meldingen van hematopoëtische stamcellen in 2012 betreffen in totaal 12 voorvallen en zeven bijwerkingen, die in de tabellen 16 en 17 worden samengevat.

Tabel 16. Overzicht voorvallen per soort hematopoëtische stamcellen

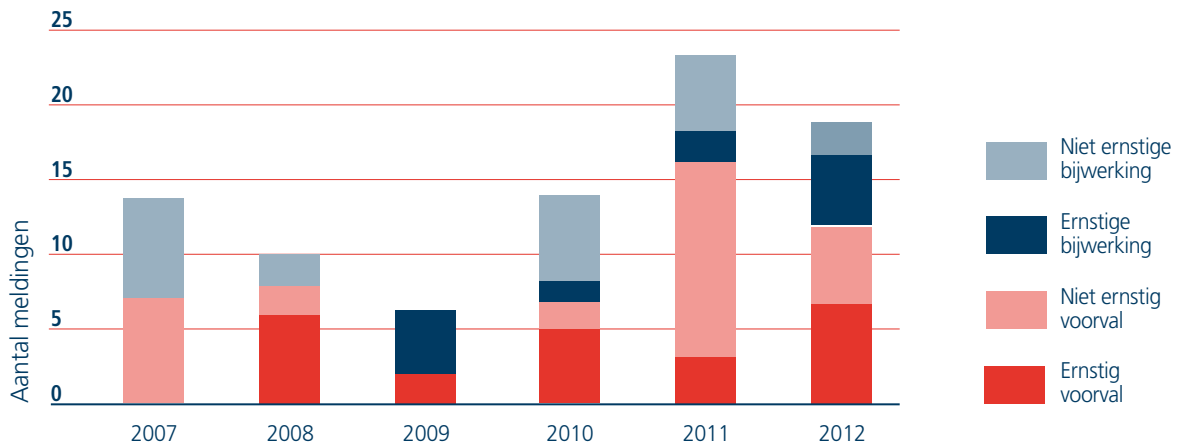
Type	Voorval	Aantal
PBSC autoloog	Verlies cellen of weefsel(s) <ul style="list-style-type: none"> • 2 van de 5 zakjes gescheurd • 1 van de 2 zakjes gescheurd • Poort van zak was lek 	3
	Bacteriële contaminatie product <ul style="list-style-type: none"> • 1x Staphylococcus Aureus • 1x Sphingomonas Paucimobilis 	2
PBSC allogeen verwant	Overig incident, te weinig CD 34+ cellen toegediend door communicatiefout	1
PBSC allogeen onverwant	Verlies cellen of weefsel(s), deel van geoogste stamcellen in afname set achter gebleven bij donatie	1
	Bacteriële contaminatie product	1
	Overig incident, donor mogelijk XYY karyotype	1
Beenmerg allogeen onverwant	Bacteriële contaminatie product, Staphylococcus Epidermidis	1
Navelstrengbloed allogeen onverwant	Verlies cellen of weefsel(s), zak gescheurd bij centrifugeren	1
	Overig incident, lekkage aan zak	1
Totaal		12

Tabel 17. Overzicht bijwerkingen per soort hematopoëtische stamcellen

Type	Bijwerking	Aantal
Donor: PBSC allogeen verwant	Donatie complicatie <ul style="list-style-type: none"> • AML ontwikkeld 7 jaar na donatie • MDS-RAEB* ontwikkeld 5 jaar na donatie 	2
	Donatie complicatie, passagère creatininstijging	1
Patiënt: autoloog beenmerg	Overige reactie, acute nierinsufficiëntie 1dag na toediening	1
Patiënt: PBSC allogeen onverwant	<ul style="list-style-type: none"> • Post-transplantatie bacteriëmie/sepsis (productkweek neg); patiënt is overleden • Anafylactische reactie, epileptiform insult met hypotensie (geen DMSO gebruikt) • Mogelijke hemolytische reactie, tevens dyspnoe en saturatiedaling (product bevatte 100 x 10e9 ABO incompatibele RBC) 	3
Totaal		7

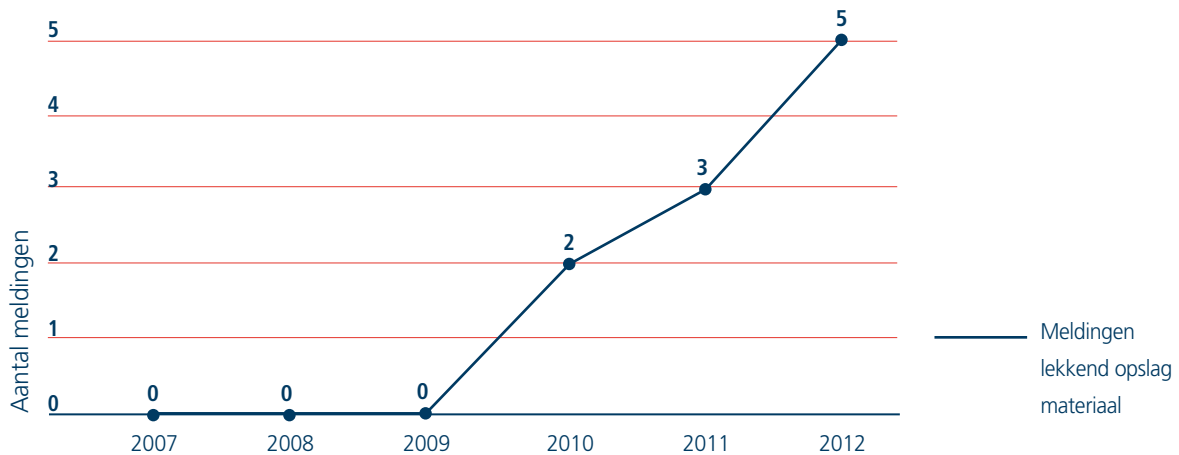
* Myelodysplastische syndroom met refractaire anemie met exces aan blasten

Figuur 10 toont de aantallen meldingen van de afgelopen jaren die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen. Het aantal gemelde bijwerkingen lijkt door de jaren heen vrij stabiel te zijn. Het aantal voorvallen wisselt echter sterk. De afname van het aantal niet ernstige voorvallen in 2012 is te verklaren door afname van het aantal meldingen 'verminderd/onvoldoende engraftment'.



Figuur 10. Meldingen die betrekking hebben op hematopoëtische stamcellen in de periode 2007-2012

Onder de voorvallen van 2012 vallen de vijf meldingen verlies van cellen of weefsel(s) op. Vier van de vijf meldingen gingen over scheuren of lekken in de zakken waardoor uniek materiaal verloren is gegaan, hetgeen potentieel ernstige consequenties voor de ontvangers kon hebben. Figuur 11 toont het verloop van de meldingen van lekkend opvang- en opslagmateriaal van HPSC. Het probleem wordt mede op basis van de TRIP bevindingen van 2010 en 2011 opgepakt door de Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland die in samenspraak met de melders nader onderzoek doet.



Figuur 11. Meldingen van lekkend opvang- en opslagmateriaal van HPSC 2007-2012