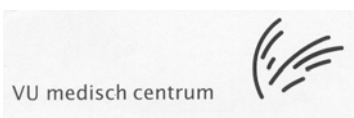


PROTOCOL ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIES

**Afdelingen Hematologie
VU medisch centrum
en
Academisch Medisch Centrum
Amsterdam**



Disclaimer:

Deze versie van het Protocol Allogene Stamceltransplantaties is bijgewerkt tot 05-12-2011. Raadpleeg voor de meest actuele versie altijd de website.

Wijzigingen:

blz 16: kuur alemtuzumab/ fludarabine/TBI 2 Gy. Cotrimoxazol en valaciclovir start voor AMC bij opname op dag - 6, prednison ook dag -1 en -2 25 mg ipv 50 mg.

Alle kuren: AMC co-trimoxazol en valaciclovir start op dag +1.

Blz 28: valaciclovir pragmatisch continueren conform beleid cotrimoxazol/feneticilline

Blz 32: therapie bij EBV monitoring: toegevoegd herhaal PCR bij een waarde van $>10^3$ en $\leq 10^4$ binnen 1 week

Blz 20: schema Cy/Flu/TBI bij non-myeloablatieve alloSCT met navelstrengstamcellen: valaciclovir start dag +1, MMF start + 1. Verwijderd Mycofenolaatmofetil per os ipv i.v. en start op ochtend van eerste CB. AMC: ciclosporine 2 dd i.v., ipv continu i.v.valaciclovir vanaf dag 0.

Blz 25/27: Bij gebruik van voriconazol of posaconazol startdosis 1 dd 6 mg p.o. daarna onderhoud 1 dd 1 mg p.o. Nauwlettend spiegels vervolgen. In plaats van startdosis sirolimus met 90% verlagen

Blz 28: beleid pneumokokken profylaxe

Blz 25. Sirolimus: streef dalspiegel 7-13 ng/ml verandert in 4-12 ng/ml.

Blz 36: major+minor incompatible verandert in bidirectioneel

Inhoudsopgave

A. Indicaties allogene stamceltransplantatie.....	4
B. HLA-typering	7
C. Selectie donor	7
D. Intake patiënt	8
E. Intake donor	10
F. Mobilisatie en transplantatie	11
G. Conditioneringschema's: Myeloablatief Allo PBSCT	13
H. Conditioneringschema's: Non Myeloablatieve AlloPBSCT	15
I. Graft-versus-Host disease (GvHD).....	21
J. Infectieprofylaxe en -detectie	27
K. Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-reactivatie	29
L. EBV monitoring; post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD)	31
M. Infectiebehandeling	33
N. Chimerisme-onderzoek en graft failure	33
O. Donor lymfocyteninfusie	34
P. Transfusies.....	34
Q. Transplantatie-geassocieerde trombotische microangiopathie (TMA)	36
R. Sinusoidaal obstructie syndroom (SOS; veno-occlusive ziekte, VOD).....	37
S. Revaccinatie programma	38
T. Lange termijn follow-up	39
U. Appendix	42

A

Indicaties allogene stamceltransplantatie

Waar sib/MUD staat, geldt:

≤ 40 jaar: myeloablatieve conditionering

> 40 jaar: RIST

Indien geen geschikte sib of MUD: overweeg cord blood bij high risk disease

AML, incl RAEB-1 en -2

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e lijn	intermediate risk*	CR1	sib/MUD
	poor risk	CR1	sib/MUD
≥ 2e lijn	poor risk	CR2/3**	sib/MUD
recidief na auto-SCT	nvt	CR2/3	sib/MUD RIST***

* Definitie: geen good risk (= solitaire t(8;21) + leuko's < 20x10⁹/l bij diagnose of solitaire inv/del(16)) en geen poor risk (= ≥3 klonale afw, monosomaal karyotype, -5 of -7, del 5q of del7q, abn 3q, t(6;9), t(9;22), abn 11q23); indien onvoldoende remissie na 1^e kuur of sec. AML: good risk wordt intermediate risk, intermediate risk wordt poor risk.

** CR = ≤5% blasten in BM, geen blasten in PB, geen extramedullaire AML.

***Dus ook bij patiënten onder de 40 jaar.

CML

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e en 2 ^e lijn	geen indicatie		
≥ 2e lijn	falen op tyrosine kinase inhibitors of T315I mutatie	chronische fase	sib/MUD

ALL

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e lijn	standard risk*	CR1	sib/MUD
	high risk*	CR1	sib/MUD
≥ 2e lijn	nvt	CR2/3**	sib/MUD

* Standard risk = geen high risk. High risk = B-ALL met leuko's >30x10⁹/l bij diagnose, T-ALL met leuko's >100x10⁹ bij diagnose; t(9;22); t(4;11); abn 11q23; hypodiploidie; tijd tot CR > 4 wk en MRD.

** ≤5% blasten in BM, geen blasten in PB, geen extramedullaire ALL

Overige risicofactoren alleen binnen studieprotocol

INDOLENT NHL

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e	geen indicatie		
≥ 2 ^e lijn*	nvt	CR, PR, responsive disease	sib/MUD #

* Indien recidief/progressie < 1 jaar of geen respons op ≥ 2e lijns therapie

RIST voor alle leeftijden

MANTELCELLYMFOOM

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e	geen indicatie		
≥ 2 ^e lijn*	nvt	CR, PR, responsive disease	sib/MUD #

CLL

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e	geen indicatie		
2 ^e lijn	bij voorkeur in studieverband	responsive of stable disease	sib/MUD #
≥ 3 ^e lijn*	nvt	responsive of stable disease	sib/MUD #

* Indien recidief/progressie < 1 jaar of geen respons op ≥ 2e lijns therapie

RIST voor alle leeftijden

MULTIPEL MYELOOM

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e lijn	geen indicatie		sib/MUD#
≥ 2e lijn	alleen indicatie in studieverband	responsive disease	sib/MUD#

RIST voor alle leeftijden, tot 65 jaar.

APLASTISCHE ANEMIE

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e lijn*	SAA, VSAA	nvt	Sib/MUD
2e lijn**	nvt	nvt	sib/MUD #

* Upfront, dwz niet eerst ATG/ciclosporine tot +/- 50 jaar: dus spoed search,

** Indien onvoldoende respons 3 mnd na ATG/ciclosporine

RIST voor alle leeftijden

MDS

behandelingslijn	risicostatus	vereiste remissie	sib/MUD
1e lijn	Low/intermediate- 1 risk volgens IPSS; refractaire neutropenie neutropenie en/of trombopenie en/of anemie en geen kandidaat voor andere therapeutische opties (bijvoorbeeld Hovon89-MDS)	nvt	sib/MUD*#
1e lijn	Intermediate-2/poor-risk volgens IPSS	CR	sib/MUD #

■ Overige indicaties:

- Primaire myelofibrose intermediate of poor risk (Hb < 6.5 mmol/l, leuko's > 30 of < 4 x 10⁹/l). Zie Appendix 6: Cervantes- en Lille-score (alle leeftijden RIST, sib/MUD)
- Eventueel, bij voorkeur in studieverband: agressief NHL bij recidief na autoSCT; upfront bij getransformeerd indolent NHL; bij zeldzame vormen zoals NK/T-cel lymfoom, PTCL bij jonge patiënten (RIST, sib/MUD)
- M. Hodgkin: ter discussie bij patiënten met chemosensitief recidief na auto-SCT (RIST, sib/MUD)
- PNH eventueel alloSCT bij PNH met pancytopenie (PNH/AA) of hemolyse die niet reageert op of progressief is tijdens behandeling met eculizumab.

B

HLA-typering

■ HLA klasse 1 en 2 typering

- HLA klasse 1 (A, B, C) en klasse 2 (DR, DQ) van patiënt en sibling(s) bij HLA-laboratorium Sanquin.
- In eerste instantie op hoog resolutieniveau; indien identiek volgt bevestiging DRB1 en DQB1 op laag resolutieniveau

■ Search match unrelated Donor

- High resolution testing op HLA A, B, C, DRB1, DQB1.
- Beschikbare ouders dienen HLA klasse 1 en 2 low resolution getest te worden, ter bevestiging van de haplotypes.

Bij elke mismatch HLA-antistoffen bepalen en kruisproef (serum patient en cellen donor)

C

Selectie donor

■ Voorkeur voor Donor

Voorkeur voor donor:

1. HLA identieke familiedonor
2. Onverwante donor 8/8 matched
3. Familiedonor 7/8 matched*
4. MUD 7/8 matched *
5. Tenminste 4/6 gematched cord blood (HLA-A, B, DRB1) bij high risk disease en SAA zonder respons op IS (conform H106)

NB: 8/8 match =volledige match op HLA A, B, C, DRB1 loci.

* dan bij voorkeur DQB1 match

Selectie donor:

Voor sib/MUD spelen onderstaande factoren een rol in volgorde van belang:

• CMV status	Selectie donor			
	1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e
- Pat: CMV-	CMV -	CMV+ en zelfde geslacht	CMV+ en ander geslacht	
<i>Sib en MUD zonder ATG</i>				
- Pat: man CMV+	Man CMV+	Man CMV-	Vrouw CMV+	Vrouw CMV-
- Pat: vrouw CMV+	Vrouw CMV+	Man CMV+	Vrouw CMV-	Man CMV-
<i>MUD met ATG</i>				
- Pat: man CMV +	Man CMV+	Vrouw CMV+	Man CMV-	Vrouw CMV-
- Pat: vrouw CMV +	Vrouw CMV+	Man CMV+	Vrouw CMV-	Man CMV-

- leeftijd
- bloedgroep (bij voorkeur ABO-compatibele bloedgroepen)

Bij identieke tweeling:

- controleer het syngenen zijn door bepaling van bloedgroepantigenen en STR.

D

Intake patiënt

■ Hematoloog + transplantatie coördinator (TxC)

a. Gesprek

Hierin komen in ieder geval de volgende onderwerpen ter sprake:

- Bijwerkingen en risico's.
- Chemotherapie.
- Totale lichaamsbestraling.
- Graft-versus-hostziekte (Graft-Versus-Host-Disease, GvHD).
- Graft failure.
- Infecties.
- Cytomegalovirus-(CMV) reactivatie.
- Late complicaties.
- Prognose/recidief .
- Donor lymfocyteninfusies (DLI).
- Preventieve maatregelen (medicatie, vaccinatie).
- Voorlopige opnamedatum.
- Mogelijkheid ambulante klinische zorg.

b. Lichamelijk onderzoek o.a. gewicht.

c. Laboratorium onderzoek

- Hemogram, Na, K, Ca, kreatinine, leverenzymen, LDH, totaal eiwit, paraproteïne
- Serologie: Hepatitis B/C, HIV-1 en -2, HTLV-1 en -2, CMV, EBV, HSV, VZV, lues, Toxoplasma. Strongyloides stercoralis serologie bij patiënten uit endemische gebieden (tropen en subtropen, Noord-Italië; dan ook driemaal faeces-onderzoek op parasieten)
- Confirmatie HLA typering indien donor geïdentificeerd.
- Materiaal voor chimerisme-onderzoek.
- Op indicatie: Mantoux-reactie.

d. Beenmergafname

- Morfologie.
- MRD.

e. Bloedgroep, antistofscreening

- AB0, Rhesus, Kell, antistofscreening.
- Op indicatie allo-antistoffen tegen trombocyten.

f. X-thorax

g. Longfunctie: spirometrie, CO-diffusie, bodybox

- Op indicatie herhalen.

h. ECG/Echo cor

- ECG standaard, Echo cor alleen op indicatie

i. Consult mondheekunde/mondhygiënist en X-OPG op indicatie;

- Sowieso bij MA SCT, bij RIST tijdig controle bij eigen tandarts

j. Consult radiotherapeut

- Indien relevant.

k. Opdrachtformulier stamcellaboratorium

l. Keuze conditioneringsschema bespreken in SCT overleg

m. Informed consent formulieren tekenen.

■ Transplantatie coördinator

Na het gesprek met de hematoloog volgen één of meerdere gesprekken met de transplantatie coördinator. Tijdens deze gesprekken komen in ieder geval de volgende onderwerpen ter sprake:

- Procedure SCT.
- Chemotherapie.
- Eventuele TBI met voorbereiding (simulatie).
- Bijwerkingen en complicaties (pancytopenie, immuunsuppressie, GvHD, graft failure).
- Schriftelijke informatie (allogene stamceltransplantatie na hoge dosis chemotherapie).
- Emotionele belasting (ook partner/gezin).
- Leefwijze (hygiëne-advies t.a.v. voeding, etc.).
- Relatie patiënt-donor.
- Praktische zaken (thuissituatie, kinderen, financiële aspecten, sociaal netwerk, mantelzorg).
- Bereikbaarheid (TxC, afdeling, poli).
- Leukaferese van donor en bewerking transplantaat.
- Voorbereiding langdurig traject.
- Nazorg (leefregels, frequentie poli-afspraken, gesprekken).
- Andere hulpverleners (medisch maatschappelijk werk, psycholoog, psychiater).
- Mogelijkheid ambulante klinische zorg.
- Aanmelding stamcellaboratorium

E

Intake donor

■ Hematoloog + transplantatie coördinator

a. Gesprek.

Hierin komen in ieder geval de volgende onderwerpen ter sprake:

- Anamnese (o.a. vaccinaties, aangeboren en verworven aandoeningen, tropische ziekten, zwangerschapswens, actuele en doorgemaakte zwangerschappen, transfusieverleden, geneesmiddelgebruik (ook: antistolling), drugsgebruik, allergieën).
- Toestemming voor onderzoek (o.a. virologisch onderzoek, m.n. anti-HIV) en donatie.
- Procedure.
- Bijwerkingen voor donor (G-CSF).
- Leukaferese.
- Mogelijkheid van beenmergafname
- PBSCT, GvHD en gevolgen voor patiënt.
- Graft failure.
- DLI.

b. Lichamelijk onderzoek

- Gewicht, mogelijkheden vaattoegang.

c. Laboratoriumonderzoek

- Routine hematologie: Hb, Ht, thrombo's, leuko's, diff.
- Hemogram, Na, K, Ca, kreatinine, leverenzymen, LDH, glucose, calcium, paraproteïne
- Serologie (uitslagen mogen ten tijde van transplantatie niet ouder zijn dan 30 dagen): Hepatitis B/C, HIV-1 en -2, HTLV-1 en -2, CMV, EBV, HSV, VZV, lues, Toxoplasma.
- Zwangerschapstest (ttv ferese niet ouder dan 7 dagen)
- Bloedgroep (twee separaat afgenomen monsters).
- 2^o HLA-typering (confirmatie).

d. Beenmergafname

Alleen op indicatie.

e. Geïnformeerde toestemmingsverklaring

f. Indien minderjarige donor. Zie toestemmingsprocedure beenmergdonatie door minderjarigen

■ Transplantatie coördinator

Na het gesprek met de hematoloog volgen één of meerdere gesprekken met de transplantatie coördinator. Tijdens deze gesprekken komen in ieder geval de volgende onderwerpen ter sprake:

- Leukaferese (locatie, procedure, bijwerkingen, etc.).
- Injecteren G-CSF (wie, wanneer, hoe, bijwerkingen, belafspraak).
- Schriftelijke informatie (donor voor allogene SCT).
- Procedure SCT van patiënt.
- Emotionele belasting (GvHD, complicaties tijdens en na SCT, graft failure).
- Relationele verhoudingen.
- Praktische zaken (werk, verlof, verzekering, onkosten).
- Bereikbaarheid TxC.
- Donor-nazorg.

■ Planning

- Belafsprak met arts of transplantatie coördinator om uitslagen van de onderzoeken mee te delen.
- Belafsprak met de TxC i.v.m. start van stamcelmobilisatie met filgrastim.
- Recept schrijven voor filgrastim + machtiging.
- Medicatievoorschrift voor degene die injecteert. Standaardbrieven aanwezig op poli hematologie en bij TxC.
- Aanmelden stamcellaboratorium.

F

Mobilisatie en transplantatie

■ Algemene streefwaarden aantal CD34⁺ cellen:

Bij alle vormen van conditionering:

- Ongeselecteerd leukaferesemateriaal met totaal CD34⁺ > 4 x 10⁶/kg (patiënt), maximaal 10 x 10⁶/kg.
- Accepteer een CD34⁺ getal van minimaal 2 x 10⁶/kg indien 3 leukafereses nodig zijn.

■ Mobilisatie donor

- Filgrastim 2 dd 5 µg/kg s.c. Afronden naar boven op een hele singlejet van 300 of 480 µg start: dag -4 om 16.00 uur, vervolgens tweemaal daags, totdat voldoende stamcellen zijn geoogst. Eerste leukaferese op dag 0. Per sessie wordt 15-20 liter bloedvolume geleukaferereerd. Zie ook [G/H. Conditioneringschema's](#).

Nota bene:

- Indien op enig moment voor leukaferese leukocyten >70x10⁹/l filgrastim onderbreken.
- Indien na afloop van de leukaferese trombocyten < 50x10⁹/l: controle volgende dag, bij verdere daling ip na 2 dagen nogmaals controleren.

■ Beenmergafname

- Onder algehele narcose afname van $\geq 2 \times 10^8$ /kg mononucleaire cellen(patiënt).

■ Follow up

- (telefonische) controle na 4-6 weken.

■ Stamcelinfusie

AB0 major incompatibel (zie ook *P: transfusies*)

a. PBSCT

Hydratie:

- NaCl 0.45%/glucose 2.5% 1000 ml in 2 uur tijdens infusie, zonodig furosemide i.v.

AMC procedure

- De snelheid van toediening wordt bepaald door de titer anti-A/anti-B bij de ontvanger.
- Bij een titer < 1/16: starten met 20 druppels/min= 1 ml/min gedurende 10 minuten. Indien geen reactie: 40 druppels per minuut= 2 ml/min gedurende 10 minuten. Indien geen reactie doorgaan met 60 druppels/min.
- Bij een titer > 1/16: starten met 20 druppels/min gedurende 30 minuten. Indien geen reacties 40 druppels/min gedurende 20 minuten. Indien geen reacties daarna 60 druppels/min.

VUmc procedure

- Bij erythrocytencontaminatie ≤ 15 ml:
Materiaal wordt in stamcellab opgenomen in Clinimacsbuffer tot een totaal volume van 500 ml. Daarna zonder verdere voorbehandeling in 2 uur infunderen via korte infuuslijn zonder filter.
- Bij erythrocytencontaminatie > 15 ml en ≤ 30 ml:
Materiaal wordt in stamcellab verdeeld in 2 delen, 1^e deel wordt opgenomen in Clinimacsbuffer tot totaal volume van 500 ml. Zonder verdere voorbehandeling in 2 uur infunderen via korte infuuslijn zonder filter. Tweede deel wordt in stamcellab in autoloog plasma overnacht bij 4°C bewaard, dan aangevuld met Clinimacsbuffer tot 500 ml en geïnfundeerd zoals 1^e deel.
- Bij erythrocytencontaminatie > 30 ml:
Materiaal wordt in stamcellab verdeeld in 3 delen, 1^e deel conform bovenstaande, 2^e en 3^e deel conform 2^e deel hierboven, infunderen verdeeld over 2^e dag.

Beenmerg

Alle beenmergen worden eerst op een leukaferese-machine bewerkt, dan conform leukaferese-materiaal zoals hierboven beschreven.

AB0 minor incompatibel (zie ook *P: transfusies*)

PBSCT en BMT

- Plasmareductie van het transplantaat door stamcellab.
- materiaal zo snel mogelijk infunderen

AB0 bidirectioneel incompatibel (zie ook *P: transfusies*)

volgens AB0- major incompatibel en tevens plasmareductie door stamcellab.

■ Procedure stamcelinfusie bij syngene donor

Als autologe SCT.

G

Conditioneringschema's: Myeloablatief Allo PBSCT

NB Keuze conditioneringsschema wordt besproken in SCT overleg

VUMC: Alleen ATG indien relevante mismatch

AMC: ATG standaard bij MUD en bij een mismatched sib

Myeloablatief Allo PBSCT									
Conditionering:		cyclofosfamide / totale lichaamsbestraling (TBI)							
AMC Wijzer; 8.20.3.39.4									
VUmc	dag	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	-2	-1	0
AMC	dag	- 6	- 5	- 4	- 3	-2	-1	0	+ 1
OPNAME									
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.									→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.									→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.									→
PDD (volgens lokaal beleid)									→
cyclofosfamide 60 mg/kg i.v.									
VUmc: uromitexan 12 mg/kg bolus i.v.									
VUmc: uromitexan 60 mg/kg continu i.v.									
AMC: uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 4,8, 12 hr na Cy)									
dexamethason 10 mg i.v. 30 min. voor cyclofosfamide									
hydratie						VUmc			
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg i.v. 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)									→
ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.									→
TBI 2 dd 1.67 Gy									
stamcelinfusie								AMC	

Myeloablatief Allo PBSCT

Conditionering: **anti-thymocytenoglobuline/cyclofosfamide/ totale lichaamsbestraling (TBI)**

AMC Wijzer; 8.20.3.39.7

VUmc	dag	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
AMC	dag			-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	
OPNAME		VU		AMC												
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.																→
cotrimoxazol 1dd 480 mg p.o.																→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.																→
PDD (volgens lokaal beleid)																→
ATG konijn 2 mg/kg i.v.* Dag -9 VUMC; in 6hr, AMC in 12 hr				*	In 6 hr	→										
cyclofosfamide 60 mg/kg i.v. in 1 hr																
AMC: paracetamol 6 dd 500 mg p.o.																
clemastine 1 dd 2 mg i.v.																
VUmc: ranitidine 2 dd 50 mg i.v.																
VUmc: uromitexan 12 mg/kg bolus i.v.																
VUmc: uromitexan 60 mg/kg continu i.v.																
AMC: uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 3,7, 11 hr na Cy)																
hydratie												VUmc				
prednisolon 1 dd 100 mg																
prednisolon 1 dd 50 mg												Voor TBI	Voor TBI	Voor TBI		
prednisolon 1 dd 20 mg																→ 14
ciclosporine 3 mg/kg continu i.v. geen oplaaddosis																→
TBI 2 dd 1.67 Gy																
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg i.v 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)															5 hr na sct	→
stamcelinfusie															AMC	

Infusieduur ATG kan vanaf 2e dag verkort worden tot 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid

Prednisolon 1 dd 50 mg iv vervangt dexamethason als antiemeticum

Prednisolon 1 dd 20 mg iv tot dag 14 daarna in 5 dagen afbouwen naar 0 mg

VUmc: opname op vrijdag op dag -13 (-12, -11 met weekendverlof)

Myeloablatief Allo PBSCT												
Conditionering: busulfan/cyclofosfamide												
AMC Wijzer; 8.20.3.39.5												
	<i>dag</i>	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
OPNAME			VUmc	AMC								
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.												→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.												→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.												→
PDD (volgens lokaal beleid)												→
VUmc: diazepam 4 dd 5 mg p.o.												
AMC: diphantoine 3 dd 150 mg po				*		*						
busulfan 4 dd 1 mg/kg p.o. of 4 dd 0.8 mg/kg i.v.												
cyclofosfamide 60 mg/kg i.v.												
VUmc: uromitexan 12 mg/kg bolus i.v.												
VUmc: uromitexan 60 mg/kg continu i.v.												
AMC: uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 3,7, 11 hr na Cy)												
dexamethason 10 mg i.v. 30 min. voor cyclofosfamide												
hydratie											VUmc	
mycopenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg i.v. 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)												→
ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.												→
stamcelinfusie												
* AMC: dag -7, -5 spiegel bepalen												

H

Conditioneringschema's: Non Myeloablatieve AlloPBSCT

NB Keuze conditioneringschema wordt besproken in SCT overleg

Non-myeloablatieve allo PBSCT							
Conditionering: fludarabine/ totale lichaamsbestraling (TBI) 2 Gy							
AMC Wijzer; 8.20.3.39.2							
	<i>dag</i>	-4	-3	-2	-1	0	+1
OPNAME							
VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o.							
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.							
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.							
fludarabine 30 mg/m ² i.v.							
TBI 2Gy							
ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o. oplaaddosis 7mg/kg bolus p.o.							
mycopenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg po 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)							
stamcelinfusie							

Non-myeloablatieve Allo PBSCTConditionering: **anti-thymocytenoglobuline/fludarabine/TBI 2 Gy**

AMC Wijzer; 8.20.3.39.3

	dag	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME											
VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o.											→
cotrimoxazol 1dd 480 mg p.o.											→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.											→
ATG konijn 2 mg/kg i.v. * Dag -7, VUMC; in 6hr, AMC in 12 hr		*	In 6 hr								
fludarabine 30mg/m ² iv											
AMC: paracetamol 6 dd 500 mg p.o.											
clemastine 1 dd 2 mg iv											
VUmc: ranitidine 2 dd 50 mg iv											
prednisolon 1 dd 100 mg i.v (Vu p.o.)											
prednisolon 1 dd 50 mg p.o.										Voor TBI	
prednisolon 1 dd 20 mg p.o.											→ 14
ciclosporine 2dd 3.5 mg/kg p.o oplaaddosis 7mg/kg bolus p.o											→
TBI 2 Gy											
mycopenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg po 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)											→
stamcelinfusie											evt.

AMC: Infusieduur ATG kan vanaf 2e dag verkort worden tot 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid

Prednisolon 1 dd 50 mg po vervangt dexamethason als anti-emeticum

Prednisolon 1 dd 20 mg po tot dag 14 daarna in 5 dagen afbouwen naar 0 mg

Non-myeloablative allo PBSCT

met niet-HLA-identieke familiedonor of MUD donor met HLA relevante mismatch

Conditionering: **alemtuzumab/ fludarabine/TBI 2 Gy**

AMC Wijzer; geen

	dag	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
OPNAME		VU		AMC								
VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o.												→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.												→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.												→
AMC: prednisolon 1 dd 25 mg iv												
clemastine 1 dd 2 mg iv			vu									
ranitidine 2 dd 50 mg iv			vu	vu	vu	vu	vu					
paracetamol 1000 mg p.o.			vu									
alemtuzumab 20 mg i.v.				3 mg	amc	amc	amc	amc	amc			
alemtuzumab 20 mg i.v.			vu	vu	vu	vu	vu					
fludarabine 30 mg/m ²												
TBI 2Gy												
ciclosporine 2 dd 3,5 mg/kg p.o. oplaaddosis 7 mg/kg p.o.												→
mycopenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg p.o. 1e gift 5-10 uur na SCT (max 3000 mg/d)										1x		→
stamcelinfusie											evt	

Non-myeloablatieve allo PBSCT											
Conditionering: fludarabine/cyclofosfamide											
VUmc schema											
	<i>dag</i>	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME											
VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o											
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o											→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o											→
fludarabine 25 mg/m ² i.v.											
cyclofosfamide 500 mg/m ² i.v.											
hydratie											
ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o oplaaddosis 7 mg/kg bolus p.o											
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg po 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)											
stamcelinfusie											evt

Non-myeloablatieve Allo PBSCT											
Conditionering: fludarabine/cyclofosfamide/anti-thymocytenglobuline											
VUmc schema											
	<i>dag</i>	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME											
VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o											→
cotrimoxazol 1dd 480 mg p.o											→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o											→
ATG konijn 2 mg/kg i.v.* * Dag -7, in 6hr.			In 6 hr	In 6 hr							
fludarabine 25mg/m ² i.v											
cyclofosfamide 500 mg/m ² i.v.											
clemastine 1 dd 2 mg iv											
ranitidine 2 dd 50 mg iv											
hydratie											
prednisolon 1 dd 100 mg p.o.											
prednisolon 1 dd 50 mg p.o											
prednisolon 1 dd 20 mg p.o											→ 14
ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o oplaaddosis 7mg/kg bolus p.o											→
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg po 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)											
stamcelinfusie											evt.

Non-myeloablatieve allo PBSCT							
Conditionering:				totale lichaamsbestraling (TBI) 2 Gy			
AMC Wijzer; 8.20.3.73							
	<i>dag</i>	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME							
VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o							→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o							→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o							→
TBI 2Gy							
ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o oplaaddosis 7 mg/kg bolus p.o							→
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg p.o. 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)							→
stamcelinfusie							evt

Non Myeloablatief Allo PBSCT met HLA-identieke donor bij myeloproliferatieve ziekte									
Conditionering:				fludarabine/melfalan					
AMC schema Wijzer; 8.20.3.39.6									
	<i>dag</i>	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME									
PDD (volgens lokaal beleid)									
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o									→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o									→
fludarabine 30 mg/m ² i.v									
melfalan 70 mg/m ² i.v.									
ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o. oplaaddosis 7mg/kg bolus p.o.									→
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg (max 3000 mg/d)									→
stamcelinfusie									evt.
Bij kreatinineklaring ≤ 40 ml/min 1 dag melfalan									

Non Myeloablatief Allo PBSCT MUD bij myeloproliferatieve ziekte

 Conditionering: **anti-thymocytenoglobuline/ fludarabine / melfalan**

AMC Wijzer; 8.20.3.39.8

	dag	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
OPNAME														
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.														→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.														→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.														→
PDD (volgens lokaal beleid)														→
ATG konijn 2 mg/kg i.v.														
fludarabine 30 mg/m ² i.v.														
melphalan 70 mg/m ² i.v.														
paracetamol 6 dd 500 mg p.o.														
prednisolon 1 dd 100 mg i.v./p.o.														
prednisolon 1 dd 50 mg i.v./p.o.														
prednisolon 1 dd 20 mg i.v./p.o.														→ 14
clemastine 1 dd 2 mg iv														
ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o. oplaaddosis 7mg/kg bolus p.o.														→
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg (max 3000 mg/d)														→
stamcelinfusie														evt.
Infusieduur ATG kan vanaf 2e dag verkort worden tot 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid Prednisolon 1 dd 50 mg i.v. vervangt dexamethason als antiemeticum Prednisolon 1 dd 20 mg i.v. tot dag 14 daarna in 5 dagen afbouwen naar 0 mg Bij kreatinineklaring ≤ 40 ml/min 1 dag melfalan														

Non-myeloablatieve allo PBSCT met HLA-identieke verwante of onverwante donor bij myeloide maligniteiten

 Conditionering: **fludarabine/busulfan**

AMC Wijzer; geen

	dag	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
OPNAME														
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.														→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.														→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.														→
diazepam 4 dd 5 mg p.o.														
fludarabine 30 mg/m ² i.v. in 30 min.														
busulfan 4 dd 0,8 mg/kg i.v. in 2 uur, 10 giften														
hydratie														
ciclosporine 2 dd 3,5 mg/kg p.o. oplaaddosis 7 mg/kg p.o.														
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg p.o. 1e gift 5-10 uur na SCT (max 3000 mg/d)													*	
Stamcelinfusie													evt	evt
*Als stamcellen pas op dag +1 worden gegeven dan start MMF ook op dag +1														

Non-myeloablatieve allo PBSCT met HLA-identieke verwante of onverwante donor bij myelofibrose; bij overige myeloide maligniteiten bij relevante HLA-mismatch

Conditionering: **anti-thymocytenoglobuline/ fludarabine/busulfan**

AMC Wijzer; geen

	dag	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
OPNAME														
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.														→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.														→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.														→
diazepam 4 dd 5 mg p.o.														
fludarabine 30 mg/m ² i.v. in 30 min.														
busulfan 4 dd 0,8 mg/kg i.v. in 2 uur, 10 giften														
ATG (konijn) 1 mg/kg voor verwante donoren; 2 mg/kg voor onverwante donoren*														
hydratie														
ciclosporine 2 dd 3,5 mg/kg p.o. oplaaddosis 7 mg/kg p.o.														
mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg p.o. 1e gift 5-10 uur na SCT (max 3000 mg/d)														
Stamcelinfusie													evt	evt

*Bij indicatie myelofibrose wordt ook bij volledige HLA-match ATG gegeven, afhankelijk van verwant of onverwant resp. 1 of 2 mg/kg; bij overige myeloide maligniteiten alleen ATG bij relevante HLA-mismatch.

**Als stamcellen pas op dag +1 worden gegeven dan start MMF ook op dag +1.

Non-myeloablatieve allo PBSCT met navelstrengstamcellen

Conditionering: **cyclofosfamide / fludarabine/ totale lichaamsbestraling (TBI) 2 Gy**

AMC Wijzer; 8.20.3.120

	dag	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
OPNAME											
CVL (geen PICC)											
PDD (volgens lokaal beleid)											→
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.											→ 1)
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.											2)
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.											→
VUmc: uromitexan 12 mg/kg bolus i.v.											
VUmc: uromitexan 60 mg/kg continu i.v.											
AMC: uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 4,8, 12 hr na Cy)											
Hydratie											
cyclofosfamide 60 mg / kg i.v.											
fludarabine 40 mg/m ² i.v.											
TBI 2Gy											
ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.											→
mycofenolaat mofetil 3 dd 10 mg/kg p.o. 1 ^e gift 5 – 10 uur na SCT (max 3000 mg/d)											→
stamcelinfusie cord blood											

Ad 1) Bij onvoldoende resorptie: penicilline 4 dd 1 g i.v.

Ad 2) Start bij hematologisch herstel

Aandachtspunten navelstrengstamceltransplantatie (Hovon 106 wijkt op aantal punten af van overige transplantatieprotocollen):

- Pentamidine vernevelingen vanaf 1e week na CB, 1 x per maand 300 mg; alleen als patient niet in laminary flow kamer verblijft. Toevoegen zolang geen cotrimoxazol.
- Wees alert op reacties op DMSO en op transfusiereacties m.n. bij bloedgroepantagonisme (geen langzame infusie).
- Hemolyseparameters 4 uur na infusie CB afnemen: bloedbeeld, bilirubine totaal /direct, haptoglobine, LDH, kreatinine. vrij plasma Hb, directe Coombs

■ Hydratie

- Busulfan/cyclofosfamide-conditionering: NaCl 0.45%/glucose 2.5%, 500 ml à 6 uur vanaf start busulfan tot begin cyclofosfamide. Vanaf start cyclofosfamide NaCl 0.45% / gluc 2.5% + 10 mmol KCl, 500 ml per 3 uur, tot 2 dagen (VUmc) / 1 dag (AMC) na laatste gift cyclofosfamide.
- Cyclofosfamide/TBI- en cyclofosfamide/ATG-conditionering: Vanaf start cyclofosfamide NaCl 0.45%/gluc 2.5% + 10 mmol KCl, 500 ml per 3 uur, tot 2 dagen (VUmc) / 1 dag (AMC) na laatste gift cyclofosfamide. Tijdens TBI wordt het infuus afgekoppeld.

■ Totale lichaamsbestraling (TBI)

Premedicatie

- ondansetron 8 mg p.o. 1 uur tevoren.
- paracetamol/codeïne 500/20 mg p.o. 1 uur tevoren, bij terugkomst en 4 uur later.
- bij angstige patiënt: lorazepam 1 mg p.o. 1 uur tevoren en na terugkomst.

Nazorg

- Bij koorts/hoofdpijn: z.n paracetamol/codeïne 500/20 mg p.o
- Ter preventie van pijnlijke speekselklieren: kauwgum en waterijs.

I

Graft-versus-Host disease (GvHD)

■ Profylaxe van acute GvHD

Ciclosporine (cyclosporine A)

bij non-myeloablatieve conditionering:

- ciclosporine 2 dd 3.5 mg/kg p.o. met een éénmalige oplaaddosis van 7 mg/kg vanaf dag -3
Indien er geen GvHD geweest is vanaf dag +120 met 10% per week afbouwen tot nul. Bijv met 2 x daags 25mg per week verlagen
Indien er wel GvHD geweest is, continueren tot dag +180 en daarna afbouwen met 10% per week tot nul. (zie onder bij therapie acute GVHD)

bij myeloablatieve conditionering:

- ciclosporine 3 mg/kg i.v. vanaf dag -3 continu via perifeer infuus of één kanaal van dubbellumen subclavia katheter.
Tijdens TBI infuus stilzetten met heparineslot, na terugkomst zelfde dosis herstarten, zonder extra dosis.

Kort voor ontslag:

- ciclosporine 2 x daags de tot dan toe gegeven intraveneuze dosis p.o., vervolgens conform richtlijn bij non-myeloablatieve conditionering.

Bij moeite met het slikken van tabletten gebruik dan Neoral® drank, 100 mg/ml, flesje 50 ml. Verdunnen met melk of vruchtensap (geen grapefruit!) in een glas, niet in plastic. Glas naspoelen met melk of vruchtensap en dat ook opdrinken.

ciclosporinespiegels

Bij non-myeloablatieve conditionering:

Start spiegel-bepaling bij dag+1 (AMC) of dag +2 (VUmc). Vervolgens 1 x per week tot stabiel ingesteld, daarna 1 x per 3 weken.

Streef naar dalspiegel tussen

- 200-400 ng/ml (immunoassay; AMC)
- 150-300 ng/ml (massaspectometrie; VUmc)

Bij myeloablatieve conditionering:

Start spiegel-bepaling op dag +2, daarna 2 x per week. Na ontslag 1 x per week.

Streef naar bovenstaande dalspiegel bij tweemaaldaagse orale of i.v. toediening.

Let op:

- Periode van overgang van i.v. naar p.o. Meestal is orale dosis het dubbele van de i.v. dosis.
- Bij afname tijdens continue infusie hoeft infuus niet stilgezet te worden, streefspiëgel bedraagt dan
 - 500-800 ng/ml (immunoassay; AMC)
 - 315-650 ng/ml (massaspectometrie; VUmc)
- Instrueer patiënt om bij een polibezzoek de ciclosporine pas in te nemen na bloedafname

Mycofenolaat mofetil (MMF)

bij non-myeloablatieve conditionering:

- mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg p.o. vanaf 5-10 uur na eerste stamcelinfusie in ieder geval t/m dag +84 indien geen GvHD of behandeling daarvoor meer. Afbouwen in 2 weken.

bij myeloablatieve conditionering:

- mycofenolaat mofetil 3 dd 15 mg/kg i.v. vanaf 5-10 uur na eerste stamcelinfusie. Vanaf dag +21 of eerder indien mogelijk over op orale schema zoals hierboven beschreven.

Maximale dagdosis is 3000 mg i.v. of p.o.

GvHD profylaxe en recidief ziekte

Zie ook [O. Donor lymfocyteninfusie](#).

Bij recidief: stop MMF direct. Bouw ciclosporine af in 2 weken.

■ Therapie acute GvHD

Zo mogelijk diagnose vaststellen middels biopt.

Zie voor gradering GvH appendix 1 en respons definitie appendix 2

Graad I (alleen huid)

- betamethasoncrème 0.05% 2 dd op aangedane huid
of
- triamcinoloncrème 0.1% 2 dd op aangedane huid.

Graad I tractus digestivus, zonder GVHD van lever of huid

prednisolon 1 dd 1 mg/kg p.o. Bij verdenking op onvoldoende resorptie i.v

- overweeg budesonide capsules 3 dd 3 mg p.o.

Indien hiermee na 10 dagen diarree < 500 ml/24 uur en verbetering klinische toestand

- prednisolon in 2 weken afbouwen tot 0
- budesonide gedurende nog 3 weken zo voortzetten, daarna stop.

Indien hiermee

na 7 dagen progressie,

of

geen response na 14 dagen,

of

geen CR na 28 dagen:

- behandeling conform graad II t/m IV.

Graad II t/m IV

Denk aan Hovon 96 studie: randomisatie 2 dient plaats te vinden bij acute GVHD graad II met darmbetrokkenheid, of bij graad III-IV

- ciclosporine en prednison dienen hierbij i.v. te worden toegediend

Voor patiënten niet in Hovon 96

- ciclosporine continueren of, indien al gestaakt, hervatten in dosering waarmee adequate spiegel bereikt werd.

Voeg toe:

- prednisolon 2 dd 1 mg/kg p.o. of i.v. gedurende 14 dagen.

Zie appendix 7 voor voedingsschema

Indien complete respons:

- dosis halveren op dag 14. Zie appendix 2 voor responsdefinitie van GVHD
- daarna wekelijks dagdosis met 20 mg verminderen tot 40 mg/dag
- vervolgens elke week dagdosis met 10 mg verminderen tot 20 mg/dag
- daarna elke week dagdosis met 5 mg/week verminderen tot 0 mg

Indien partiële GVHD respons, overweeg prednisolon gedurende nog eens 14 dagen, in dezelfde dosis, te continueren en daarna bij complete respons of voortgaande partiële respons afbouwen conform schema hierboven.

Als prednisolon volgens bovenstaand schema is afgebouwd

- ciclosporine 4–6 weken na staken van prednisolon (maar niet vóór dag +180) afbouwen met 10% per week.

Overweeg bij GvHD van de tractus digestivus:

- budesonide capsules 3 dd 3 mg p.o. toe te voegen. Dosis continueren totdat prednisolon geheel afgebouwd is, daarna budesonide uitsluipen over 4 weken.

- Voeg toe bij GvHD van de lever
- ursodeoxycholzuur 3 dd 200 mg p.o. tot normalisatie van leverenzymen.

Indien met prednisolon/ciclosporine
na 7 dagen progressie
of
minder dan een partiële respons na 14 dagen
of
geen complete respons na 28 dagen:

- Bij patiënten die bij aanvang reeds langer dan 7 dagen geen MMF meer gebruikten:
- Voeg toe MMF 3 dd 15 mg/kg p.o. of i.v. (maximaal 3 dd 1000 mg)

Indien hiermee CR op dag 28:

- MMF continueren totdat prednisolon geheel afgebouwd is, daarna MMF in 4 weken afbouwen
- Start met afbouwen ciclosporine 4-6 weken na staken van MMF (maar niet vóór dag +180) met 10% per week.

Bij patiënten die nog MMF gebruikten, of minder dan 7 dagen daarmee gestopt waren:
of indien na toevoegen van MMF
na 7 dagen progressie
of
minder dan een partiële respons na 14 dagen
of
geen complete respons na 28 dagen

- Geef mesenchymale stamcellen (MSC) 2×10^6 /kg (via LUMC).
- Overweeg herhalen van gift na 3 weken.

Bovengenoemd tijdsplan kan in individuele ernstige casus uiteraard versneld worden doorlopen

Indien 4 weken na 2e MSC toediening geen verbetering of verslechtering
Voeg toe:

- infliximab 10 mg/kg. i.v. eenmaal per week gedurende 4 weken

Indien hiermee na 14 dagen geen verbetering of verslechtering en extracorporele fotofereze (ECP) beschikbaar:

- Start ECP, wekelijks 2 behandelingen gedurende 6 weken

Geen verdere therapiemodaliteiten bij uitblijven respons

- NB: Bij vermoeden op gastro-intestinale toxiciteit van MMF:
 - o dosis verminderen met 50%
 - o staken als symptomen persisteren en/of graad 3-4 toxiciteit
 - o Indien geen verbetering binnen 48-72 uur, dan is toxiciteit van MMF onwaarschijnlijk en kan MMF hervat worden
 - o indien ANC $< 1.0 \times 10^9$ /l: dosis reduceren met 50%
 - o stop MMF als ANC $< 0.5 \times 10^9$ /l

Profylactische maatregelen:

Bij anti-CMV positiviteit van donor en/of patiënt

- valganciclovir zoals onder K: monitoring, profylaxe en behandeling van CMV reactivatie

Voeg toe gedurende volledige periode van prednisolon-gebruik, stoppen bij ≤ 1 x dd 10 mg:

- posaconazol 3 dd 200 mg p.o.

Bij twijfel over adequate resorptie (cave verlaagde spiegels bij gelijktijd gebruik protonpompremmer) spiegels bepalen en z.n. overgaan op voriconazol 2 dd 200 mg i.v. of p.o. onder controle van spiegels

- levofloxacin 1 dd 500 mg p.o. (VUmc)
- alendroninezuur 1 x per week 70 mg p.o.
- calciumzout/vitamine D3 1 dd 500 mg/400I.E. p.o.
- protonpompremmer

Alternatief ciclosporine

Bijv. bij progressieve nierfunctiestoornissen of ernstige ciclosporine-specifieke bijwerkingen:

- tacrolimus: 0.05 mg/kg continu i.v. of 0.1 mg/kg 2 dd p.o. Streef dalspiegel 10-20 ng/ml. of
- sirolimus
1e dag 1dd 6 mg p.o., daarna 2 mg per dag, vervolgens op geleide spiegels (controle 1 x per week). Streef dalspiegel 4-12 ng/ml.
Bij gebruik van voriconazol of posaconazol startdosis 1 dd 6 mg p.o. daarna onderhoud 1 dd 1 mg p.o. Nauwlettend spiegels vervolgen.
Bij voorkeur niet in combinatie met calcineurine remmers wegens verhoogd risico op TAM.

Bij langdurig gebruik controle cholesterol en triglyceriden.

Indien de behandeling van ciclosporine omgezet wordt op tacrolimus of sirolimus:

Nog 2 dagen ciclosporine doorgeven, daarna stoppen.

■ Therapie chronische GvHD

Zie voor gradering appendix 3a en b

Lichte vorm van de huid

- triamcinoloncrème 0.1% 2 dd op aangedane huid
of
- betamethasoncrème 0.05% 2 dd op aangedane huid

Geïsoleerde orale chronische GvHD

- dexamethason elixer 0,11 mg/ml 6 dd 10 ml mond spoelen gedurende 5 minuten, daarna uitspugen, nadien 15 minuten niet eten of drinken.
Bereidingsvoorschrift: zie appendix 4
Hierbij gebruiken:
- fluconazol 1dd 50 mg p.o.

Overweeg ook:

Indien onvoldoende resultaat na 4 weken:

- tacrolimus 0.1% in hypromellose 20% 3 dd lokaal appliceren, nadien half uur niet eten/drinken.
Bereidingsvoorschrift: zie appendix 4

Indien goed resultaat na 1-2 maanden dosis verlagen:

- tacrolimus 0.03% in hypromellose 20%

Indien onvoldoende resultaat:

- overweeg PUVA.
- overweeg therapie conform onderstaande.

Uitgebreide vorm

- prednisolon 1 dd 1 mg/kg p.o. gedurende 2 weken
en
- ciclosporine in die dosering waarmee adequate bloedspiegel bereikt werd.

bij GvHD van de lever

- start ursochol 3 dd 200 mg p.o. tot normalisering leverenzymen.

Indien GvHD hiermee verbetert of stabiel:

- prednisolon afbouwen tot 1 dd 0.5 mg/kg p.o. in 2 weken, continueer dit gedurende 3 maanden.
- ciclosporine gedurende 3 maanden in dezelfde dosis continueren.

Indien na 3 maanden GvHD volledig verdwenen:

- eerst prednisolon en vervolgens ciclosporine over 3 maanden afbouwen.

Indien na 3 maanden partiële respons:

- continueer prednisolon en ciclosporine gedurende nog eens 3 maanden, evalueer dan als hierboven.

Bij therapie-resistente chronische GvHD

Definitie: geen verbetering na tenminste 2 maanden therapie met prednisolon (met of zonder ciclosporine) of progressieve ziekte na 1 maand.

Voeg dan toe:

- mycofenolaat mofetil 2 dd 1000 mg p.o.
of
- mycofenolzuur 2 dd 16 mg/kg, max 2160 mg/dag (Hovon96)

Indien na 6 weken geen respons: voeg toe

- imatinib 1 dd 100 mg p.o.

Bij afwezigheid van respons of progressie van chronisch GvHD:

- o imatinib na 1 maand verhogen tot 1 dd 200 mg en na 3 maanden tot 1 dd 400 mg.
- o tenminste 6 maanden geven voor beoordeling optimale respons.

of

- rituximab 375 mg/m² i.v. wekelijks gedurende 4 weken.

Bij progressie of uitblijven respons na 3 maanden en beschikbaarheid ECP:

- Start ECP 2 behandelingen om de week gedurende 16 weken.
- Bij respons continueren zolang verbetering.

Voeg toe gedurende volledige periode van prednison-gebruik > 10 mg/dag:

- alendroninezuur 1x per week 70 mg p.o., calciumzout 1 dd 500 mg p.o.
- posaconazol 3 dd 200 mg p.o.
Bij twijfel over adequate resorptie (cave verlaagde spiegels bij gelijktijdig gebruik protonpompremmer):
 - o spiegels bepalen en z.n. over gaan op voriconazol 2 dd 200 mg i.v. of p.o.
- levofloxacin 1 dd 500 p.o. (alleen VUmc)
- protonpompremmer
- m.b.t. CMV profylaxe; zie hoofdstuk K "monitoring, profylaxe en behandeling van CMV reactivatie.

Ter overweging, bij onvoldoende reactie achtereenvolgens te proberen:

- Sirolimus oplaaddosis 1 dd 6 mg p.o., onderhoud 1 dd 2 mg, streefdalspiegel 4-12 ng/ml.
Bij gebruik van voriconazol of posaconazol startdosis 1 dd 6 mg p.o. daarna onderhoud 1 dd 1 mg p.o. Nauwlettend spiegels vervolgen.
Bij voorkeur niet i.c.m. calcineurine remmers wegens verhoogd risico op TAM.
- azathioprine 1 dd 1.5 mg/kg/dag.
- clofazimine 1 dd 300 mg p.o., dag 1 t/m 90, daarna 1 dd 100 mg (vooral bij mucocutane cGvHD).
- UVA-1 therapie bij sclerotische cutane chronische GVHD.
- etretinaat 2 dd 0.125 mg/kg/d p.o., over 2 weken opbouwen tot 2 dd 0.5 mg/kg/d (vooral bij sclerotische manifestaties)

Opmerkingen

Activiteit van imatinib lijkt het best bij sclerodermateuze cGvHD van de huid, mogelijk ook bij bronchiolitis obliterans.

Activiteit van rituximab vooral bij auto-antilichaam gemedieerde manifestaties, cutane en musculoskeletale cGvHD.

J

Infectieprofylaxe en -detectie

Alleen bij myeloablatieve SCT wordt vóór de start van de infectiepreventie en daarna éénmaal per week worden surveillance uitstrijken van keel en anus (en neus, alleen AMC), gekweekt op grampositieve en gramnegatieve aëroben, gisten en schimmels.

■ Algemene infectiepreventie bij neutropenie

PDD + streptokokkenprofylaxe volgens lokaal gebruik alleen bij myelo ablatieve SCT

Zie voor VUmc Hematologieklapper, hoofdstuk "Supportive Care".

Zie voor AMC [Infectieprofylaxe in de hematologie](#) (jhm-inf-020).

Voor pneumokokken-profylaxe wordt gegeven vanaf dag +1 .

AMC: cotrimoxazol: 1 dd 480 mg p.o.

VUmc: feneticilline: 4 dd 250 mg p.o.

Dit wordt gecontinueerd tot re-vaccinaties compleet zijn en mits CD getal dan > 200/ μ l ($0.2 \times 10^9/l$). Z.n. CD4 getal na 4 maanden herhalen.

Vaccinaties worden gestart tenminste 1 jaar na transplantatie en tot minimaal 3 maanden na het verdwijnen van actieve GvHD en/of stoppen immunosuppressiva-gebruik.

- Bij extensive GvHD wel vaccinaties starten zodra immuunsuppressie op zo laag mogelijke dosering is, maar cotrimoxazol/feneticilline continueren.

Bij MUD pneumokokken-profylaxe in ieder geval gedurende 2 jaar. Daarna stoppen indien CD4 getal > 200/ μ l en vaccinaties compleet.

Indien onmogelijkheid tot orale inname of intolerantie voor feneticilline/cotrimoxazol

- Penicilline G 4 dd 1.000.000 I.E i.v.
Of, indien geen thrombopenie:
- Benzathine-penicilline 1 maal per maand $1,2 \times 10^6$ I.E. i.m.

Voor herpes simplex profylaxe wordt gegeven

- Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.
Bij onmogelijkheid tot orale inname:
- Aciclovir 3 dd 250 mg i.v.

Valaciclovir pragmatisch continueren conform beleid cotrimoxazol/feneticilline

Voor pneumocystis carinii profylaxe wordt gegeven (zie verder pneumokokken profylaxe)

- Cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.

Bij wens tot staken sulfamethoxazol-component van cotrimoxazol door allergie, leuko- en/of trombopenie:

- Pentamidine verneveling 1 maal per maand 300 mg per inhalator, voorafgegaan door salbutamol 2, 5 mg per verneveling.
Bij eventuele contraindicatie tegen pentamidine
- Atovaquon 1 dd 1500 mg p.o. (innemen met vetrijk voedsel)

Wees, zonder cotrimoxazol profylaxe bij een patient met GvHD die IgG antistoffen heeft tegen toxoplasmose, alert op toxoplasmose reactivatie (m.n. CNS/pulmonaal/cardiaal). Z.n. PCR inzetten

■ Vaccinaties

Zie hoofdstuk S.

K

Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-reactivatie

■ CMV-monitoring (dmv PCR, EDTA buis)

Bij seronegatieve patiënt en donor

- Monitoren niet noodzakelijk, ook niet na ATG voorbehandeling of bij prednisongebruik. Echter bij aanhoudende bloedtransfusiebehoefte wel CMV detectie.
- Seronegativiteit van patient bevestigen d.m.v. PCR pre-alloSCT en indien gestart wordt met prednisolon.

Bij seropositieve patient en/of donor:

- Eenmaal per week tot dag +120. Daarna bij ieder polibezoek tot immunosuppressiva zijn afgebouwd.
- Bij seropositieve patient en/of donor na ATG controle tot dag +180.
- Bij persisterende GvHD/immunosuppressie PCR monitoren bij elke policontrol tot 1 jaar na alloSCT. Daarna alleen continueren indien eerder recidiverende reactivaties, anders stoppen.
- Indien > 1 jaar na alloSCT hoge dosis (> 20 mg/d) prednisolon gestart wordt: monitor de eerste 3 maanden na start prednisolon bij elke policontrol. Daarna alleen continueren indien eerder recidiverende reactivaties, anders stoppen.
- Na eerdere reactivatie: minimaal 2 maanden na laatste episode.
- Na DLI: niet routinematig monitoren; alleen bij behandeling met prednisolon.

■ CMV-profylaxe

Bij GvHD waarvoor systemische steroïden:

- valganciclovir 1 dd 450 mg p.o. bij seropositieve patiënt en/of donor.

Bij ontstaan van pancytopenie die onvoldoende reageert op groeifactortoediening:

- stop profylaxe met valganciclovir en ga over op strikte CMV controle, t.w. 2x per week.

Eventueel alternatief indien geen adequate orale intake:

- ganciclovir 1 dd 5 mg/kg/dag i.v.
2e keus: foscarnet 90 mg/kg 3 x per week in 90 min. i.v.
Voor maatregelen bij foscarnetinfusie zie appendix 5.

NB: belangrijkste bijwerking van valganciclovir is beenmergsuppressie, foscarnet veroorzaakt elektrolyt- en/of nierfunctiestoornissen.

Bij seronegatieve patiënt en donor: alleen monitoren op indicatie (zie boven).

Bij prednisolon-equivalent ≤ 10 mg per dag

- profylaxe stoppen (monitoring middels PCR voortzetten tot prednison gestopt is) en valaciclovir herstarten.

■ Behandeling CMV-reactivatie

Indicatie voor start behandeling:

AMC: $\geq 10.000 = 10^4$ CMV genoomkopieën per ml. (gezien bepaling op volbloed = bijna 1 log hoger dan in serum)

VUMC: $\geq 1000 = 10^3$ CMV genoomkopieën per ml (serum)

- Start valganciclovir 2 dd 900 mg per os.

Voor dosisaanpassingen bij verminderde nierfunctie zie farmacotherapeutisch kompas.

Indien PCR $\geq 10^3$ bij gebruik profylaxe:

- profylaxe staken (risico resistentie) en overgaan op behandeling danwel valganciclovir stoppen (valaciclovir 2 dd 500 mg herstarten) en minimaal 1 x per week monitoren.
Dit is afhankelijk van beloop van eerdere reactivaties. Laagdrempelig overleg met viroloog.

Bij onmogelijkheid tot orale inname of verminderde enterale resorptie bijv. door GvHD van de darm:

- ganciclovir 2 dd 5 mg/kg i.v. Voor dosisaanpassingen bij verminderde nierfunctie zie farmacotherapeutisch kompas.

Tijdens behandeling controle

- PCR 1 keer per week bij poliklinische patienten en 2 keer per week bij klinische patienten, of poliklinische patienten met eerder lastige behandeling.

Duur behandeling:

14 dagen mits PCR na die 14 dagen $< 10^4$ (AMC) danwel $< 10^3$ (VUMC) (hoeft dus niet persé negatief te zijn).

indien PCR < 14 dagen negatief wordt: op dat moment stoppen met behandeling.

indien na behandeling van reactivatie de PCR negatief is en nog prednison >10 mg per dag gegeven wordt: ga weer over op profylactische dosering valganciclovir

indien na behandeling van reactivatie PCR $< 10^4$ (AMC) danwel $< 10^3$ (VUmc) is, maar nog wel positief:

- geen profylaxe geven (risico resistentie) maar:
 - o doorgaan met behandelen
 - of
 - o valganciclovir stoppen (valaciclovir 2 dd 500 mg herstarten) en minimaal 1 x per week monitoren.

Dit is afhankelijk van beloop van eerdere reactivaties. Laagdrempelig overleg met viroloog.

indien prednisolon ≤ 10 mg per dag gegeven wordt:

- valaciclovir 2 dd 500 mg p.o. in plaats van valganciclovir herstarten.

Therapiefalen:

Indien PCR na 7-10 dagen behandelen niet minimaal 1 log gedaald is.

- Overweeg inadequate inname als oorzaak en bepaal eventueel bloedspiegels.
- Overleg met viroloog over resistentiebepaling (via virologielaboratorium AMC:5669111, sein 58871).
- Bij aanwijzingen voor verminderde enterale resorptie of twijfel aan therapietrouw/adequate inname ganciclovir i.v. geven in plaats van valganciclovir p.o.

Bij aanwijzingen voor (val)ganciclovir resistentie:

- foscarnet 2 dd 90 mg/kg (indien goede nierfunctie).
Voor dosisaanpassingen bij verminderde nierfunctie zie farmacotherapeutisch Kompas (i.h.a. 2 dd 60 mg/kg bij lichte nierfunctiestoornis; matige-ernstige nierfunctiestoornis is contra-indicatie).
- Voor maatregelen bij foscarnetinfusie zie appendix 5

Eventuele 3e lijnsbehandeling:

- cidofovir 5 mg/kg per dosis i.v. in 1 uur. Eerste 2 doses geven met een week interval, daarna elke 14 dagen.
- Voeg toe: probenecide 2000 mg p.o. 3 uur vóór cidofovir, 1000 mg p.o. 2 uur en 8 uur na beëindiging cidofovir infuus.
- Eerst 1½ liter NaCl 0.9% in 1½ uur prehydreren, daarna nog eens 500 ml NaCl 0.9% via 2e lijn gelijktijdig laten inlopen!
- Vermijd combinatie cidofovir en foscarnet in verband met (reversibele) nierinsufficiëntie.

L

EBV monitoring; post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD)

Presentatie van PTLT

voornamelijk in 3 vormen:

- Mononucleosis-achtig beeld met koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten, al of niet met lymfadenopathie.
- Nodale of extra-nodale massa's (vaak in tr. digestivus of longen).
- Fulminant beeld met gedissemineerde ziekte en diffuse orgaaninfiltratie.

Indicatie voor monitoring

Bij alle onverwante donoren en andere indicaties voor ATG gebruik danwel andere vormen van T-cel depletie.

Monitoring

Via kwantitatieve PCR op EBV-DNA.

Gedurende de periode dat patiënt wekelijks wordt gezien

- eenmaal per week (+/- dag 120). Daarna bij ieder polibezoek tot immunosuppressiva zijn afgebouwd.

Bij ATG voorbehandeling/andere vormen van T-celdepletie

- tot dag +180.

- Na eerdere reactivatie
 - minimaal 2 maanden na laatste episode.
- Bij persisterende GvHD/immuunsuppressie
 - PCR monitoren bij elke policonrole tot 1 jaar na alloSCT. Daarna alleen continueren indien eerder recidiverende reactivaties, anders stoppen.
- Indien > 1 jaar na alloSCT hoge dosis (> 20 mg/d) prednison gestart wordt:
 - monitor de eerste 3 maanden na start prednison bij elke policonrole. Daarna alleen continueren indien eerder lastige of recidiverende reactivaties, anders stoppen.
- Na DLI:
 - niet routinematig monitoren; alleen bij behandeling met prednison.

Therapie

- Herhaal PCR bij een waarde van $<10^3$ na 1 week.
- Herhaal PCR bij een waarde van $\geq 10^3$ en $< 10^4$ binnen 1 week
 - Indien de waarde dan $<10^3$: vervolg 1x per week tot 2x negatief. Daarna vervolgen als beschreven in 'monitoring'
 - Indien de waarde dan $\geq 10^3$: start therapie met Rituximab 375 mg/m² i.v., eenmalige toediening.
 - Indien een positieve PCR direct $\geq 10^4$ is: meteen starten Rituximab 375 mg/m² i.v., eenmalige toediening.

Het vervolg na 1^e gift Rituximab is afhankelijk van al dan niet aanwezigheid van bijpassend klinisch beeld (PTLD):

Indien asymptomatische EBV reactivatie:

- monitor PCR EBV 4-5 dg na 1^e rituximab gift. Indien aantal EBV kopieën nog hoger is dan 50% van de uitgangswaarde: 2^e rituximab-gift. Na 2^e gift wederom controle na 4-5 dagen.
- Na adequate behandeling asymptomatische EBV reactivatie: monitor PCR wekelijks en vervolgens bij elk polibezoek tot minimaal 3 maanden na reactivatie.

Indien PTLD:

- rituximab 1x/week gedurende 4 weken . Stop/verlaag immunosuppressiva indien mogelijk (GvHD).

Bij fulminante PTLD:

- direct 2^e rituximab-dosis indien aantal EBV kopieën na 72h nog hoger is dan 50% van de uitgangswaarde.
- Na start behandeling: om de dag PCR gedurende 1e week totdat 2 x negatieve testuitslag verkregen is, daarna bij elk polibezoek.

Indien bij PTLD onvoldoene klinische en/of PCR-respons op rituximab:

- overweeg andere behandeling zoals CHOP of, indien geen GvHD en EBV positieve donor: DLI 1 x 10⁶ CD3+/kg.

M

Infectiebehandeling

■ Algemene infectiebehandeling

Zie lokale richtlijnen:

AMC: Infectieprofylaxe in de hematologie ([JHM-INF-020](#))

VUmc: Hematologieklapper

N

Chimerisme-onderzoek en graft failure

■ Chimerisme onderzoek

“short tandem repeat” (STR)- analyse op perifeer bloed en op indicatie ook op beenmerg

- Bij myeloablatieve SCT: eenmalig ter bevestiging engraftment. Daarna op indicatie.
- Bij non-myeloablatief SCT: 1^e controle na 1 maand, daarna maandelijks herhalen tot 2 x > 95% donor of stabiele benadering hiervan. Daarna op indicatie.

■ Post-transplantatie pure red cell aplasia

Kan veroorzaakt worden door resterende anti-A- of anti-B isohemagglutininen van de recipient tegen A- en/of B-antigenen op de erythroïde progenitorcellen. Kenmerk: reticulocytopenie.

Belooft: meestal spontaan verbeterend.

Beleid:

- Bloedtransfusies met chelatie
- start erythropoetine

indien hoge transfusiebehoefte met progressieve ijzerstapeling:

- verminder indien mogelijk dosis immuunsuppressiva (zodat GVH effect residuale recipient plasmacellen kan doden).

indien geen mogelijkheid tot afbouwen immuunsuppressie:

- rituximab 375 mg/m², 1x/week gedurende 2 weken, daarna effect gedurende 2-3 weken afwachten, indien geen verbetering nogmaals rituximab 1x/week gedurende 2 weken. Daarna stop.

indien geen respons binnen enkele weken:

- overweeg plasmaferese met donor AB0-compatibel plasma.

indien geen respons binnen enkele weken en ontbreken van actieve GVHD:

- DLI volgens schema 5x10⁶/kg, 1x10⁷/kg, 5x10⁷/kg, niet eerder escaleren dan à 6 weken.

■ Primaire graft failure

Granulocyten < 0.5 x 10⁹/l of trombocyten < 20 x 10⁹/l op dag 28 of < 1% donor myeloïde cellen in BM of bloed.

■ **Secundaire graft failure**

Persisterende neutropenie $< 0.5 \times 10^9/l$ en trombocyten $< 20 \times 10^9/l$ of afnemend donorchimerisme nadat initieel engraftment is opgetreden.

■ **Therapie primaire en secundaire graft failure**

- Als T-cellen $< 25\%$ donor: 2e conditionering schema met ATG bevattend schema (zie pag 16 ATG/Flu/TBI).
- Als T-cellen 25-90% donor: overweeg start filgrastim 1 dd 300 μ g, bij transfusie-afhankelijke anemie ook epoëtine alfa 40.000 IE/week
- Als T-cellen $> 90\%$ donor: booster met ongeselecteerde stamcellen. Maximaal CD34 aantal nastreven.
Maximaal CD34+ aantal nastreven van dezelfde donor of een andere compatibele donor.

O

Donor lymfocyteninfusie

Immuunsuppressie staken.

■ **Procedure DLI**

DLI wordt in escalerende doses gegeven. Het dosisinterval dient ongeveer 8 weken te bedragen afhankelijk van klinische situatie en ontwikkeling van GVHD. Geen dosis-escalatie binnen 6 weken na voorgaande dosis. Elke 4 weken chimerisme analyse. Indien marker-PCR beschikbaar deze elke 6 weken herhalen na DLI.

Bij AB0-incompatibiliteit: zie onder [F. Mobilisatie en transplantatie, stamcelinfusie](#).

Donor leukocytenafereze, zonder voorbehandeling.

Te verwachten T-cel oogst ($CD3^+$) per liter geleukaferend bloed $\cong 0.25 \times$ leukocyten-aantal perifere bloed $\times 0.5 \times 10^9$. Bereken zo het benodigde aantal liters en neem dan 1 extra liter.

Onafhankelijk van onderliggend ziektebeeld en man/vrouw combinatie

DLI-1: $CD3^+ 1 \times 10^7/kg$.

DLI-2: $CD3^+ 1 \times 10^8/kg$.

P

Transfusies

Bestraalde en parvovirus-vrije bloedproducten

- vanaf 1 week voor alloSCT tot tenminste 5 jaar na transplantatie.
- vanaf 14 dagen vóór tot en met 12 maanden ná de DLI.
- Van belang is dat m.n. patiënten met GVHD bestraalde bloedproducten krijgen.

Major AB0-incompatibiliteit:

Leidt tot directe of uitgestelde hemolyse van donor erythrocyten (indien aanwezig) en soms tot vertraagd herstel van erythropoïese (zie onder N: pure red cell aplasia).

Beleid:

- monitoring bloedgroep, directe antiglobuline test (DAT) en hemolyse parameters 1x per 2-3 weken.
- transfusie erythrocyten met bloedgroep 0 tot anti A/B en DAT negatief zijn.
- transfusie trombocyten/plasma met bloedgroep van de donor.

Minor AB0-incompatibiliteit:

Leidt tot directe of uitgestelde hemolyse van recipiënt erythrocyten.

- Wees m.n. dag 4 – 10 alert op ernstige hemolyse.

Beleid:

- monitoring bloedgroep 1x per 2-3 weken.
- transfusie erythrocyten met bloedgroep van de donor.
- transfusie trombocyten/plasma met de bloedgroep van de ontvanger totdat er geen bloedgroep A, B of AB positieve erythrocyten meer aantoonbaar zijn.

Bidirectionele AB0-incompatibiliteit:

Zowel antistof als antigeen van donor en recipiënt incompatibel: recipiënt A - donor B.

Beleid:

- monitoring van bloedgroep, DAT en hemolyse parameters 1x per 2-3 weken.
- transfusie erythrocyten met bloedgroep 0 totdat anti-donor antistoffen en DAT negatief zijn.
- transfusie trombocyten/plasma met bloedgroep AB totdat er geen erythrocyten van het ontvanger type meer aantoonbaar zijn.

Zie ook schema ABO -incompatibiliteit

■ Schema AB0- incompatibiliteit

Bij transplantatie

		Bloedgroep ontvanger			
		A	B	AB	0
Bloedgroep donor	A	compatibel	Bidirectioneel incompatibel	Minor incompatibel	Major incompatibel
	B	Bidirectioneel incompatibel	compatibel	Minor incompatibel	Major incompatibel
	AB	Major incompatibel	Major incompatibel	compatibel	Major incompatibel
	0	Minor incompatibel	Minor incompatibel	Minor incompatibel	compatibel

Transfusie aanbevelingen (vóór patiënt van bloedgroep wisselt):

	Incompatibiliteit		
	major	minor	bidirectioneel
erythrocyten	0/recipient type	0	0
trombocyten en plasma	donor type	recipient type	AB

Q

Transplantatie-geassocieerde trombotische microangiopathie (TMA)

TMA dient bij progressieve trombocytopenie en hemolyse altijd overwogen te worden. Diagnose is vaak lastig te stellen, omdat het beeld incompleet kan zijn en klachten kunnen ontbreken.

Diagnostiek:

- Volgens International Working Group for TMA:
Alle volgende:
 - (1) >4% fragmentocyten in perifere bloed
 - (2) De novo, langdurige of progressieve trombopenie (trombo's < $50 \times 10^9/l$ of $\geq 50\%$ afname t.o.v. eerdere metingen)
 - (3) plotselinge en persisterende toename van LDH
 - (4) Hb daling of toegenomen transfusiebehoefte
 - (5) afname van serum haptoglobine
- DIC uitsluiten

Therapie

- Stop ciclosporine.
- Indien patient alleen ciclosporine gebruikt en indicatie heeft voor voortzetten immuunsuppressie: voeg toe: mycofenolaat 3 dd 15 mg/kg/dag.

Indien patient naast ciclosporine nog mycofenolaat gebruikt of actieve GvHD heeft:

- zet ciclosporine om in sirolimus (voor dosering zie hoofdstuk I: graft-versus-host ziekte). NB ook bij sirolimus is TMA beschreven.

Bij onvoldoende effect van bovenstaande: voeg toe

- prednisolon 2 dd 1 mg/kg p.o. of i.v.

Overige opties:

- defibrotide 40mg/kg/dag p.o (zie link)
- daclizumab 1mg/kg eenmaal per week gedurende 4 weken, eerste dosis 2 mg/kg. (zie link)
- rituximab 1x/week 375mg/m², gedurende 4 weken. (zie link)

Plasmaferese niet geïndiceerd.

R

Sinusoidaal obstructie syndroom (SOS; veno-occlusive ziekte, VOD)

Algemeen

- Patienten met actieve leverziekte dienen te worden uitgesloten van myeloablatieve stamceltransplantatie.
- Risico op SOS bestaat vooral bij verhoogde transaminasen, mismatched donoren en doorgemaakte hepatitis C. Voor profylaxe is geen indicatie.
- Diagnose SOS wordt o.b.v. klinische criteria gesteld:
 - 2 van de volgende criteria:
 - o < 20 dagen na stamceltransplantatie
 - o hyperbilirubinemie > 34.2 µmol/L
 - o hepatomegalie of pijn rechter bovenbuik
 - o gewichtstoename > 2% tov uitgangsgewicht
- Differentiaal diagnose: GVHD van de lever, cholangitis, virale/fungale hepatitis en medicamenteuze hepatotoxiciteit.
- Leverbiopt is ook transjugulair geassocieerd met hoge kans op bloedingen.

Behandeling

Ondersteunende zorg:

- Probeer gewicht van de patient op uitgangsniveau te houden m.b.v. laag gedoseerde diuretica (furosemide en spironolacton iv).
- Controle van elektrolyten en zuur-base evenwicht
- Vermijden hepato- en nefrotoxische medicatie (let op ciclosporinespiegels)
- Trombocytensupport
- Overweeg defibrotide volgens onderstaand protocol:

Toedieningsprotocol defibrotide

Neem tijdig contact opnemen met apotheek: compassionate use; is i.p. niet op voorraad

- Ampullen van 200 mg voor iv gebruik
- Start 10 mg/kg/dag verdelen over 4 doses, 2 uur per dosis. Oplossen in NaCl 0,9%, minimaal 100 ml, maximum concentratie 4 mg/ml. De oplossing is stabiel bij kamertemperatuur gedurende 24 uur
- Op dag 2: ophogen naar 20 mg/kg/dag.
- Dag 3, 4 en 5: 30 mg/kg/dag. Indien er geen bijwerkingen zijn dag 6: 40 mg/kg/dag, dag 7: 50 mg/kg/dag en dag 8 t/m 14: 60 mg/kg/dag.
- Behandelingsduur 14 dagen
- Mogelijke bijwerkingen: flushes, hypotensie, misselijkheid, braken, diarree en koorts
- Monitoring: pols, bloeddruk en temperatuur 30 minuten na iedere gift.
- Dagelijks controle: bloedbeeld, lever en nierfunctie, stollingsparameters

S

Revaccinatie programma

Jaarlijks

Vaccinatie tegen influenza vóór de wintermaanden indien alloSCT > 6 maanden geleden. Overweeg ook gezinsleden van de patiënt te vaccineren vóór het eerste influenza-seizoen na de stamceltransplantatie.

Eén jaar na allo SCT, indien meer dan 1 maand geen immuunsuppressiva-gebruik meer:

- DTP-vaccin (difterie, tetanus, polio) i.m. In totaal drie maal met een interval van vier weken. Afleveringsvorm: ampullen 1 ml (op dag 1, 28 en 56).
- Act-HIB[®] (Haemophilus influenzae-type b) i.m. tegelijk met 1^e DTP-vaccin, maar op een andere plaats te injecteren. Afleveringsvorm: 10 µg poeder met solvens 0.5 ml in wegwerpspuit. Herhalen op dag 84 en 182.
- Prevenar[®] (heptavalent pneumococceenpolysaccharide-eiwit conjugaat) i.m. Toedienen 14 en 56 dagen na 1^e DTP. Afleveringsvorm: wegwerpspuit 0.5 ml.
- Pneumovax[®] 23 i.m. Toedienen 6 maanden na 1^eDTP. Eénmalig revaccinatie na 5 jaar. Afleveringsvorm: wegwerpspuit 0.5 ml.
- NeisVac-C[®] (meningokokkenpolysaccharide type C-eiwit conjugaat) i.m. tegelijk met laatste DTP injectie. Afleveringsvorm: flacon 0.5 ml.

dag 1	dag 14	dag 28	dag 56	dag 84	dag 182	jaarlijks
DTP en Act-HIB	Prevenar	DTP	DTP, Prevenar, NeisVac-C	Act-HIB	Pneumovax-23, Act-HIB	Influenza

Algemene aanwijzingen

- Levend verzwakte vaccins, zoals gele koorts, rubella, bof en mazelen, mogen, op indicatie (bijv. een reis naar een endemisch gebied), alleen bij patiënten na allogene stamceltransplantatie worden toegediend, indien er géén cGVHD is en er géén immuunsuppressieve medicatie meer gebruikt wordt en nooit vóór 2 jaar na de stamceltransplantatie.
- Voor polio en tyfus bestaan zowel levend verzwakte als geïnactiveerde (dode) vaccins. De levend verzwakte varianten dienen altijd vermeden te worden bij patiënten na allogene stamceltransplantatie.

T

Lange termijn follow-up

In het eerste jaar na transplantatie:

- Bij vrouwen < 45 jaar: FSH/oestradiol 2 x bepalen.
 - o Als FSH > 40 en oestradiol < 100: prematuur ovarieel falen:
 - o Start oestrogenen + progestagenen als uterus in situ. Anders alleen oestrogenen. Voor details zie document: "Hormoonsubstitutie bij vrouwen na hematologische behandelingen"

Na het eerste jaar:

- Routinecontrole vooral richten op gevolgen van de voorafgaande intensieve behandeling. Zie onderstaande tabel

Onderzoek	Preventie/therapie
Graft-versus-Host Disease	
Aandacht voor huid, oropharynx, ogen, longen, spieren/gewrichten, tr. digestivus, genitalia, leverwaardes	Zo nodig verwijzen voor consult naar gericht specialisme, fysiotherapeut of diëtiste. Routinematige controle door tandarts. Instellen immuunsuppressieve behandeling.
Immuundisfunctie/infekties	
Routinematig.	Profylaxe varicella zoster, gekapselde bacteriën, Pneumocystis jiroveci en Toxoplasma gondii. Revaccinatie. Voor staken profylactische antimicrobiële therapie CD4+ bepalen (zie tekst voor details).
Bij recidiverende infekties: immuunglobulines bepalen	Bij IgG < 2 g/L immunoglobulinesubstitutie.

Endocrien	
Bij ♀ < 45 jaar: FSH 2x bepalen en oestradiol	Hormoonsubstitutie bij prematuur ovarieel falen - uterus in situ: oestrogeen/progestageen - geen uterus: progestageen
Na 1 jaar: dexascan	Indien osteoporose: start bisfosfonaat gedurende 5 jaar. Indien afwijkend maar geen behandelingsindicatie: elke 2 jaar herhalen.
Na 1 jaar: TSH, fT4; jaarlijks herhalen	Indien hypothyreoïdie: start suppletie.
Cardiaal	
Cardiovasculaire risicofactoren (glucose, bloeddruk, cholesterol, triglyceriden, roken, overgewicht, activiteit); jaarlijks herhalen	Bij herhaalde nuchtere glucose > 6.6 mmol/l, en/of steroïd-geïnduceerde DM, postprandiale metingen [leeftijdsafhankelijk grenzen] en zo nodig start behandeling DM. Streef naar systolische RR < 140 mmHg. Bij gebruik van ciclosporine is calciumantagonist eerste keus behandeling. Streef naar LDL-cholesterol < 2.5 mmol/l. Bij gebruik van ciclosporine is pravastatine eerste keus behandeling. Ontmoedig roken sterk, wijs op belang gewichtsreductie en lichaamsbeweging.
Pulmonaal	
Indien symptomen longfunctie onderzoek, HR-CT thorax	Afhankelijk van diagnose Ontmoedig roken sterk
Renaal	
Kreatinine, bloeddruk; jaarlijks herhalen	Streef naar systolische RR < 140 mmHg indien verhoogd, controle (micro-) albuminurie
Secundaire maligniteiten	
Jaarlijks volledig lichamelijk onderzoek, met speciale aandacht voor huid, schildklier en mammae. Indien TBI: vanaf 5 jaar na alloSCT a 2 jaar X-thorax en bij ♀ mammografie Aandacht voor dentitie en jaarlijkse controle door tandarts Aandacht voor defaecatieveranderingen en laagdrempelig coloscopie	Ontmoedig roken sterk

Oogheekundig	
Standaard oogheekundig consult na 2 jaar	
IJzerstapeling	
Na 1 jaar ferritine, ijzerverzadiging bilirubine en leverenzymen, jaarlijks herhalen	Bij ferritine > 1000 µg/l start flebotomieën, bij anemie en laag serum erythropoïetine met ondersteuning van erythropoïetine. 2e keus: ijzerchelatietherapie (laat zich slecht combineren met ciclosporine) Streef ferritine < 200 µg/L Bij sterk verhoogde ijzerverzadiging tevens DNA diagnostiek naar erfelijke hemochromatose
Neurologisch	
Bij symptomen verwijzen naar neuroloog.	

U

Appendix

■ 1. Seattle index voor acute GvHD

Stage	Huid		Lever		Tr. digestivus
	Rash		Totaal bilirubine (µmol/l)		Diarrhee (ml/dag)
I	<25%	of	34-50	of	500-1000 or persistent nausea without diarrhea
II	25-50%	of	50-102	of	1000-1500
III	generalized erythroderma	of	102-255	of	>1500
IV	bullae	or	>255	or	severe pain/ileus

Index:

te bepalen aan de hand van de stagering per orgaansysteem in bovenstaande tabel

I	Skin: stage 1 – 2 and liver: stage 0 and TD stage 0; No decrease in clinical performance
II	Skin: stage 3 or liver: stage 1 or TD stage 1; Mild decrease in clinical performance
III	Skin: stage 3 or liver: stage 2-3 or TD stage 2-4; Marked decrease in clinical performance
IV	Skin or liver: stage 4; Extreme decrease in clinical performance

■ 2. Acute GvHD response definitions

- Complete response:
The return of acute GvHD to grade 0
- Partial response:
Improvement of at least 1 organ, with no worsening in other organs
- Mixed response:
Improvement of at least 1 organ, with worsening in at least 1 other organ
- Stable disease:
No significant change in any organ system
- Progressive disease:
Progression in at least 1 organ system without improvement in any other organs.

■ 3a. Seattle classificatie voor beperkte en uitgebreide chronische GvHD

- Limited
Either or both:
 1. Localized skin involvement.
 2. Hepatic dysfunction due to chronic GvHD.

- Extensive
Either
 1. Generalized skin involvement, *or*
 2. Localized skin involvement and/or hepatic dysfunction due to chronic GvHD, *plus:*
 - (a) Liver histology showing chronic aggressive hepatitis, bridging necrosis, or cirrhosis, *or*
 - (b) Involvement of eye (Schirmer's test with <5 mm wetting), *or*
 - (c) Involvement of minor salivary glands or oral mucosa demonstrated on labial biopsy, *or*
 - (d) Involvement of any other target organ.

- Tegenwoordig wordt cGVHD gescoord volgens de consensus zoals vermeld in 3b

■ 3b. Orgaan score van chronische GvHD volgens National Institutes of Health Chronic GVHD Consensus Project.

Literatuur: Biology of Blood and Marrow Transplantation 11:945-955 (2005)

Nationale institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chroni-graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Filipovich, A.H., Wiesdorf, D.

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Performance score: KPS, ECOG, LPS	Asymptomatic and fully active (ECOG 0; KPS or LPS 100%)	Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours out of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	Symptomatic, limited self-care, >50% of waking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
Skin	No symptoms	<18% BSA with disease signs but no sclerotic features	19-50% BSA or involvement with superficial sclerotic features 'not hidebound' (able to pinch)	>50% BSA OR deep sclerotic features 'hidebound' (unable to pinch) OR impaired mobility, ulceration or severe pruritus
Clinical features: -Maculopapular rash -Lichen planus-like features -Papulosquamous lesions or ichthyosis -Hyperpigmentation -Hypopigmentation -Keratosis pilaris -Erythema -Erythroderma -Poikiloderma -Sclerotic features -Pruritus -Hair involvement -Nail involvement -% BSA involved				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Mouth	No symptoms	Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly	Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake	Severe symptoms with disease signs on examination with major limitation of oral intake
Eyes	No symptoms	Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requiring eyedrops ≤3x per day) OR asymptomatic signs of keratoconjunctivitis sicca	Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring drops >3x per day OR punctal plugs) without vision impairment	Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision caused by keratoconjunctivitis sicca
Mean tear test (mm) ->10 -6-10 -≤5 -Not done				
Gastrointestinal tract	No symptoms	Symptoms such as dysphagia, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain or diarrhea without significant weight loss (<5%)	Symptoms associated with mild to moderate weight loss (5-15%)	Symptoms associated with significant weight loss >15%, requires nutritional supplement for most calorie needs OR esophageal dilation
Liver	Normal LFT	Elevated bilirubin AP ^a , AST or ALT <2x ULN	Bilirubin >3mg/dl or Bilirubin, enzymes 2-5x ULN	Bilirubin or enzymes >5x ULN
Lungs ^b	No symptoms	Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring O ₂)

FEV1				
DLCO	FEV1 >80% or LFS=2	FEV1 60-79% or LFS 3-5	FEV1 40-50% or LFS 6-9	FEV1 ≤ or LFS=10-12
Joints and fascia	No symptoms	Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	Tightness of arms or legs or joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	Contractures with significant decrease in ROM AND significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)
Genital tract	No symptoms	Symptomatic with mild signs on exam AND no effect on coitus and minimal discomfort with gynecologic exam	Symptomatic with moderate signs on exam AND with mild dyspareunia of discomfort with gynecologic exam	Symptomatic WITH advanced signs (stricture, labial agglutination or severe ulceration) AND severe pain with coitus or inability to insert vaginal speculum

Other indicators, clinical manifestations or complications related to cGvHD (check all that apply and assign a score to its severity (0-3) based on its functional impact where applicable)

(none – 0, mild – 1, moderate – 2, severe – 3)

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
-Esophageal stricture or web -Ascites (serositis) -Myasthenia gravis -Polymyositis -Platelets <100000/ μ l	-Pericardial effusion -Nephrotic syndrome -Cardiomyopathy -Cardiac conduction defects -Progressive onset		-Pleural effusion(s) -Peripheral neuropathy -Eosinophilia >500/ μ l -Coronary artery involvement -Other specify	

KPS, Karnofsky performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LPS, Lansky performance status; BSA, body surface area; ADL, activities of daily living; LFT, liver function test; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal.

^aAlkaline phosphate (AP) may be elevated in growing children and not reflective of liver dysfunction.

^bPulmonary scoring should be performed using both the symptom and pulmonary function testing (PFT) scale whenever possible. When discrepancy exists between pulmonary symptom or PFT scores the higher value should be used for final scoring. Scoring using the lung function score (LFS) is preferred, but if diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) is not available, grading using the forced expiratory volume in 1 s (FEV1) should be used. The LFS is a global assessment of lung function after the diagnoses of bronchiolitis obliterans has already been established. The percentage predicted FEV1 and DLCO (adjusted for hematocrit but not alveolar volume) should be converted to a numeric score as follows: >80%=1; 70-79%=2; 60-69%=3; 50-59%=4; 40-49%=5; <40%=6. The LFS=FEV1 score + DLCO score, with a possible range of 2-12.

■ 4. Bereidingsvoorschriften

R/ dexamethason mondspoeling 0,11 mg/ml (voorschrift voor 1000 ml).

1. dexamethasoni natrii phosphas 0.00 H2O Ph.Eur.	143,0	mg
2. natrii metabisulfis 0.00 H2O Ph.Ned.8	50,0	mg
3. natrii edetas 2.00 H2O Ph.Eur.	500,0	mg
4. sorbitolum 70 per centum cristallisabile Ph.Eur.	333,0	ml
5. essence frambozen huisnorm	1,0	ml
6. solutio methylparabeni conc FNA huisnorm	6,70	ml
7. aqua ad injectabilia Ph.Eur.	ad1000	ml

Da flacon voor mondspoeling

S/ 6 dd 10 cc, 5 minuten spoelen en uitspugen.
(Maximale bewaartermijn: 6 maanden)

R/ Protopic 0.1% of 0.03% 24 g
Hypromellose 4000 mpa.s 6 g

S/ mondzalf, tube 30 g, No:.....

Gebruik: 3 dd appliceren, met vinger (wang, tandvlees, tongrand, lippen), nadien ½ uur niet drinken of eten.

Hierbij machtigingsverzoek indienen voor ziektekostenverzekering.

■ 5. Foscarnetdosering en nierfunctie

Therapeutisch regime

Kreatinineklaring (ml/kg/min)	Dosis foscarnet (mg/kg per 12 uur over 1-2 uur gegeven)
>1.4	90
1.4-1.2	67
1.2-1.0	55
1.0-0.8	43
0.8-0.6	20
0.6-0.4	10
<0.4	Therapie afgeraden

Profylactisch regime

Kreatinineklaring (ml/kg/min)	Dosis foscarnet (mg/kg 1 dd over 2 uur gegeven, 3 dagen/week)
>1.4	90
1.4-1.2	78
1.2-1.0	75
1.0-0.8	71
0.8-0.6	63
0.6-0.4	57
<0.4	Therapie afgeraden

■ 6. LILLE en Cervantes scoring system

LILLE Scoring system (for predicting survival in AMM)			
Adverse prognostic factors			
- HB < 6.2 mmol/l			
- WBC < 4 or > 30 x 10 ⁹ /l			
The scoring system (number of adverse prognostic factors)			
Factor No	Risk Group	Cases (%)	Median Survival (mo)
0	Low	47	93
1	Intermediate	45	26
2	High	8	13

Cervantes Scoring system	
Adverse prognostic factors	
- HB < 6.2 mmol/l	
- Aanwezigheid van constitutionele symptomen	
- Circulerende blasten ≥ 1%	
Factor No	Median Survival (mo)
0	182
1	141
2	37
3	26

■ 7. Voedingsschema bij Graft-versus-Hostziekte van het maagdarmkanaal

Fase	Klachten	Dieet	Tekenen intolerantie
Darmrust	Darmkrampen Grote hoeveelheid waterige diarree Verlaagd albumine Zeer korte passagetijd Verminderde peristaltiek Misselijkheid en braken	Oraal: NPO PV: volgens energie- en eiwitbehoefte	
Introductie orale (vloeibare) voeding	Minimale krampen Diarree < 500ml/24 uur Passagetijd min. 1,5 uur Niet-frequent misselijkheid en braken	Oraal: starten met 60 ml iedere 2-3 uur (enkele dagen) iso-osmotisch, laag-residu, lactosebeperkt PV: volgens energie- en eiwitbehoefte	Toename ontlasting volume of diarree Meer misselijkheid Meer krampen
Introductie vast voedsel	Minimale/geen krampen Gevormde/vaste ontlasting	Oraal: introductie vast voedsel, iedere 3-4 uur: lactosearm, weinig vezels, weinig vet (20-40 g), niet-zuur, geen irriterende* voedingsmiddelen PV: volgens energie- en eiwitbehoefte	Zie boven
Uitbreiding dieet	Minimale/geen krampen Gevormde/vaste ontlasting	Oraal: minimaal lactose, weinig vezels, niet-zuur, geen irriterende voedingsmiddelen, bij vetmalabsorptie: laag vet PV: benodigde aanvulling	Zie boven
Hervatten normaal dieet	Geen krampen Normale ontlasting Normale passagetijd Normaal albumine	Oraal: uitbreiden naar normaal dieet; per dag 1 nieuw product introduceren: zure producten alleen in combinatie met de maaltijd toevoegen, lactose, vezels. Volgorde afhankelijk van eigen voorkeur en tolerantie Indien geen vetdiarree: vetconsumptie voorzichtig uitbreiden PV: stop zodra orale intake toereikend is	Zie boven

NPO: niets per os, PV: parenterale voeding

***irriterende voedingsmiddelen: zie onderstaand lijstje**

Bron: FHCRC/SCCA guidelines long-term follow-up after HSCT

<http://www.fhcrc.org/science/clinical/ltfu/physician/physician.pdf>

Irriterende producten:

- Rauwe groenten en fruit
- Gekruide producten
- Vette dingen, zoals worst, gefrituurde producten
- Peulvruchten
- Citrusfruit (-sap)
- Gedroogde vruchten (rozijnen, tutti frutti, enz.)
- Tomatensoep
- Gebonden soepen, gekruide soepen, soep met uit/bonen/bacon/chili/erwten

Introductie orale voeding

1: Vloeibaar

Starten met 1 kopje:

- Thee (niet te sterk)
- Appelsap (aangelengd met water)
- Cranberrysap (aangelengd met water)
- Bouillon

2: Vast:

- Wit brood, beschuit, rijstcrackers,
- Rijst, pasta, 1 lepel
- Rice crispies / gepofte rijst
- Fruit: ½ banaan, perzik of peer uit blik, geen rauw, vers fruit of andere fruitsoorten uit blik!
- Gekookte wortelen of sperziebonen
- Tonijn (kleine hoeveelheid)
- Gekookt ei
- Magere ham
- Gestoomde vis
- Kip, kalkoen
- Aardappelen zonder schil

Aandachtspunten bij GVHD van het maagdarmkanaal

- Controleer micronutriënten status (Zn, vitamine A, E, B1, B6, B12, foliumzuur, 25 OH D3); suppleer zonnig vitamines en mineralen
- Overweeg consult diëtist voor vaststellen energie- en voedingsstoffenbehoefte e/o aanvullende diagnostiek
 - o rustmetabolisme meten via indirecte calorimetrie
 - o ontlastingsonderzoek kan meer inzicht in absorptieproblematiek geven; bomcalorimetrie via UMCG: 3 dagen ontlasting sparen en orale intake bijhouden.
 - o g vet en stikstof in 24 u ontlasting, via klinische chemie VUmc
 - o evt. nuchter citrulline of citrulline belastingstest
 - o evt. Omegaven studie (pilot studie met intraveneuze visolie suppletie bij chronische GVHD-TD)
- Overweeg inschakelen van nurse practitioner met aandachtsgebied GVHD voor het scoren van overige GVHD manifestaties, begeleiding en continuïteit.
- Afhankelijk van de GVH activiteit/klachtenpatroon: parenterale of enterale bijvoeding geven. Zodra de acute fase voorbij is en een soort chronische fase ontstaat blijven veel patiënten ondervoed en voor enige tijd afhankelijk van kunstmatige voeding.