

PROTOCOL ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIES

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

VU medisch centrum



VU Hematologie



Disclaimer:

Deze versie van het Protocol Allogene Stamceltransplantaties is bijgewerkt tot 09-07-2010. Raadpleeg voor de meest actuele versie altijd de website.

Aanpassingen in 2009-2010:

Conditioneringsschema ATG/CY/TBI blz 13: AMC:urometixan 4dd 20mg/kg ook dag -4

Conditioneringsschema Hfst G en H; Ciclosporine ook in schema's starten op dag -3

Conditioneringsschema met Melfalan blz 17; "Indien nierfalen" gespecificeerd naar "bij kreatinineklaring < 40 ml/min 1 dag melphalan"

Conditioneringsschema ATG/CY/TBI blz 13: VUmc: verschuiving telling kuurschema. Reinfusie niet gelijk met TBI, opname op dag -13

Conditioneringsschema CY/TBI blz 14: VUmc: verschuiving telling kuurschema. Reinfusie niet gelijk met TBI

Conditioneringsschema Flu/Cy/ATG blz 16; clemastine en ranitidine dag -7 t/m -4.

Conditioneringsschema's: AMC: Cotrimoxazol en Valaciclovir starten bij dag van opname.

Therapie chronisch GVHD blz21: Met het direct toevoegen van ciclosporine wordt een steroidsparend effect beoogd dit is tevens afhankelijk van de ernst van cGvHD. Bij twijfel kan meegewogen worden dat trombocyten onder (ipv boven) de $100 \times 10^9/l$ wijzen op een uitgebreide vorm van cGvHD

Conditioneringsschema ATG/Flu/TBI blz 15 : VUmc toediening prednison 100 mg oraal. AMC iv.

Conditioneringsschema Cycl/Flu/TBI voor cord blood. Nieuw.

Inhoudsopgave

A. Indicaties allogene stamceltransplantatie	4
B. HLA-typering	6
C. Selectie donor	6
D. Intake patiënt	7
E. Intake donor	9
F. Mobilisatie en transplantatie	10
G. Conditioneringschema's: Myeloablatief Allo PBSCT	12
H. Conditioneringschema's: Non Myeloablatieve Allo PBSCT	14
I. Graft-versus-Host disease (GvHD)	19
J. Infectieprofylaxe en -detectie	22
K. Infectie behandeling	24
L. Chimerisme-onderzoek en graft failure	25
M. Donor lymfocyteninfusie	26
N. Post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD): EBV monitoring	26
O. Transfusies	27
P. Revaccinatie programma	28
Q. Lange termijn follow-up	29
R. Appendix	30

A

Indicaties allogene stamceltransplantatie

Waar sib/MUD staat, geldt:

≤ 40 jaar: myeloablatieve conditionering

≥ 40 jaar: RIST

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	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,-5 of -7, del 5q of del7q, abn 3q, t(6;9), t(9;22), abn 11q23); indien CR2 of sec. AML: good risk wordt int risk, intermediate risk wordt poor risk

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

***voor alle leeftijden

****Optie

CML

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

ALL

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

* Standard risk = geen high risk. High risk = B-ALL leuko's >30x10⁹/l bij diagnose, T-ALL 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 factoren alleen binnen studieprotocol

LAAGGRADIG NHL

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

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

RIST voor alle leeftijden

CLL

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

RIST voor alle leeftijden, tot 65 jaar

APLASTISCHE ANEMIE

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

■ Overige indicaties:

- MDS-RA/RCMD: alleen indicatie sib/mud bij intermediate/poor risk volgens IPSS. Bij < 10% blasten in BM bij voorkeur upfront SCT zonder voorafgaande chemotherapie.
- Primaire myelofibrose intermediate of poor risk (Hb < 6.5 mmol/l, leuko's > 30 of < 4 x 10⁹/l). Zie Appendix 9: Cervantes- en Lille-score (alle leeftijden RIST, sib/MUD)
- Ter discussie agressief NHL bij recidief na autoSCT; bij getransformeerd laaggradig; bij zeldzame vormen zoals NK/T-cel lymfoom, PTCL, MCL bij jonge patienten (RIST, sib/MUD)
- M. Hodgkin: ter discussie bij patienten onder 40 jr, met chemosensitief recidief na auto-SCT (RIST, sib/MUD)

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.
- **VUmc**: in eerste instantie op laag resolutieniveau; indien identiek volgt bevestiging DRB1 en DQB1 op hoog resolutieniveau
- **AMC**: in eerste instantie op hoog resolutieniveau; indien identiek volgt bevestiging DRB1 en DQB1 op laag resolutieniveau
- Planning: arts maakt afspraak met transplantatiecoördinator (TxC) omtrent organisatie, TxC maakt afspraak met sibling(s), laboratorium, buiten reguliere spreekuurtijden en met Sanquin.

■ Search match unrelated Donor

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

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
 - 8/8 match = volledige match met HLA A, B, C, DRB1. Indien hierin mismatch (=7/8 match), dan is geen mismatch DQB1 toegestaan
 - Indien geen donor bij high risk disease en SAA zonder respons op IS verwijzen naar cord blood centrum.

Momenteel wordt gestreefd naar 10/10 match, inclusief DQB1. Na evaluatie periode zal besloten worden om evt over te gaan op bovenstaand protocol naar 8/8 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 + match geslacht	CMV + 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 syngeneen 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 (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, op indicatie: 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)
- Materiaal voor chimerisme-onderzoek.
- Op indicatie: Mantoux-reactie.

d. Beenmergafname (op indicatie)

- Morfologie.
- MRD.

e. Bloedgroep, antistofscreening

- ABO, Rhesus, Kell, antistofscreening.
- Op indicatie allo-antistoffen tegen thrombocyten.

- f. HLA antistoffen**
- g. X-thorax**
- h. Longfunctie: spirometrie, CO-diffusie, bodybox**
 - Op indicatie herhalen.
- i. ECG/Echo cor**
 - ECG standaard, Echo cor alleen op indicatie
- j. Consult mondheekunde/mondhygiënist en X-OPG op indicatie;**
 - zo wie zo bij MA SCT, bij RIST tijdig controle bij eigen tandarts
- k. Consult radiotherapeut**
 - Indien relevant.
- l. Opdrachtformulier stamcellaboratorium**
- m. Keuze conditioneringsschema bespreken in SCT overleg**

■ 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 (kiemarme voeding, hygiëne, etc.).
- Relatie patiënt-donor.
- Praktische zaken (thuissituatie, kinderen, financiële aspecten).
- 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.

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.
- Mogelijke noodzaak van beenmerg afname, indien onvoldoende mobilisatie perifere stamcellen.
- PBSCT, GvHD en gevolgen voor patiënt.
- Graft failure.
- DLI.

b. Lichamelijk onderzoek

- Gewicht, mogelijkheden vaat-access.

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

■ 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, belafpraak).
- 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).
- 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 stamcellab.

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.
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 geleukafererd. 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 < 80x10⁹/l: controle volgende dag, bij verdere daling ip na 2 dagen nogmaals controleren.
-

■ Beenmergafname

- Onder algehele narcose afname van ≥ 2 x10⁸/kg mononucleaire cellen/kg (patiënt).

■ Follow up

- Controle inclusief bloedbeeld na 4-6 weken.

■ Stamcelinfusie

ABO major incompatibel (zie ook *N. Transfusies*)

Bij voorkeur leukaferese op Cobe Spectra[®] Cell Separator i.v.m. minder erythrocytencontaminatie in stamcelmateriaal.

a. leukaferese-materiaal

VUmc procedure

- Bij erythrocytencontaminatie ≤ 15 ml:
Materiaal opnemen in Clinimacsbuffer tot een totaal volume van 500 ml en zonder verdere voorbehandeling in 2 uur infunderen via korte infuuslijn zonder filter.
- Bij erythrocytencontaminatie > 15 ml en ≤ 30 ml:
Materiaal verdelen in 2 delen, 1 deel aanvullen met Clinimacsbuffer tot 500 ml en zonder verdere voorbehandeling in 2 uur infunderen via korte infuuslijn zonder filter, 2^e deel in autoloog plasma overnacht bij 4°C bewaren, dan aanvullen met Clinimacsbuffer tot 500 ml en infunderen zoals 1^e deel

AMC procedure

- Infuussysteem eerst vullen met het transplantaat, hierna snelheid langzaam zetten gedurende 5 minuten
- Bij geen reactie infuus op maximale snelheid à 1/2 uur

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.

Hydratie:

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

ABO minor incompatibel (zie ook *N. Transfusies*)

leukaferese-materiaal en beenmerg

- Plasmareductie van het transplantaat door stamcellab.

ABO bidirectioneel incompatibel (zie ook *N. Transfusies*)

leukaferese-materiaal en beenmerg

- Beide hierboven vermelde richtlijnen voor **ABO major incompatibel** en **ABO minor incompatibel** dienen gevolgd te worden.

■ Procedure stamcelinfusie bij syngene donor

Als autologe PBSCT.

G

Conditioneringschema's: Myeloablatief Allo PBSCT

NB Keuze conditioneringsschema wordt besproken in SCT overleg

Myeloablatief Allo PBSCT met HLA-identieke donor									
Conditionering: cyclofosfamide / totale lichaamsbestraling (TBI)									
AMC Wijzer; 8.20.3.39.4									
<i>VUmc</i>	<i>dag</i>	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0
<i>AMC</i>	<i>dag</i>	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME									
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.									→
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.			AMC						VUmc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.			AMC						VUmc→
PDD (zie hst J. Infectiepreventie bij neutropenie)									→
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			
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 MUD:

Conditionering: anti-thymocyteglobuline/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.				AMC												VUmc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.				AMC												VUmc→
PDD (zie hst J. Infectieprev. bij neutropenie)																→
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 tragerere 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 met HLA-identieke donor												
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.				AMC								Vumc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.				AMC								Vumc→
PDD (zie hst J. Infectiepreventie bij neutropenie)												→
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	
Mycofenolaat 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 met HLA-identieke donor							
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.		AMC					Vumc
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.		AMC					Vumc
Fludarabine 30 mg/m ² i.v.							
TBI 2Gy							
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							

Non-myeloablatieve Allo PBSCT MUD

Conditionering: anti-thymocytenoglobuline/fludarabine/TBI 2 Gy

AMC Wijzer; 8.20.3.39.3

	<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.	AMC										Vumc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.	AMC										Vumc→
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											
mycofenolaat 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-myeloablatieve allo PBSCT met HLA-identieke donor

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 MUD

Conditionering: fludarabine / cyclofosfamide / anti-thymocytenoglobuline

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											→
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 met HLA-identieke donor

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		AMC					Vumc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o		AMC					Vumc→
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 / melphalan

AMC schema Wijzer; 8.20.3.39.6

	<i>dag</i>	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME									
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.	AMC								Vumc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.	AMC								Vumc→
Fludarabine 30 mg/m ² i.v.									
Melphalan 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 melphalan									

Non Myeloablatief Allo PBSCT MUD bij myeloproliferatieve ziekte

Conditionering: anti-thymocyteglobuline/fludarabine / melphalan

AMC Wijzer; 8.20.3.39.8

	<i>dag</i>	-11	- 10	- 9	- 8	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1
OPNAME														
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.														→
cotrimoxazol 1dd 480 mg p.o.	AMC													Vumc→
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.	AMC													Vumc→
PDD (zie hst J. Infectieprev. bij neutropenie)														→
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 iv vervangt dexamethason als antiemeticum														
Prednisolon 1 dd 20 mg iv tot dag 14 daarna in 5 dagen afbouwen naar 0 mg														
Bij kreatinineklaring ≤ 40 ml/min 1 dag melphalan														

Non-myeloablatieve allo PBSCT met Cord blood donor

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

AMC Wijzer; 8.20.3.120

<i>dag</i>	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
OPNAME									
PDD (AMC:Ciprox 2 dd 500 mg p.o, Fluco 1 dd 200 mg p.o.)									→
feneticilline 4 dd 250 mg p.o.									→ 1)
cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.									2)
valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.									→
Cyclofosfamide 60 mg / kg i.v.									
Fludarabine 40 mg/m ² i.v.									
TBI 2Gy									
Ciclosporine 2 dd 1.5 mg/kg i.v.									→
Mycofenolaat mofetil 3 dd 10 mg/kg p.o (max 3000 mg/d)									→start in ochtend voor 1 ^e CB
Stamcelinfusie cord blood									

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

Ad 2) Start bij hematologisch herstel

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.

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.

bij myeloablatieve conditionering:

- ciclosporine 3 mg/kg i.v. vanaf dag -3 continu via perifeer infuus of één kanaal van dubbel-lumen 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 eerste polibezoek. Vervolgens 1 x per week
Streef naar dalspiegel tussen 200-400 ng/ml.

Bij myeloablatieve conditionering:

Start spiegel-bepaling op dag +2, daarna 2 x per week. Na ontslag 1 x per week.
Streef naar dalspiegel tussen 200-400 ng/ml.

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 en kan uitslag beschouwd worden als dalspiegel
- Instrueer patiënt om bij een polibezoek 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 [L. 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 appendix 6.

Graad I (alleen huid)

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

Graad II t/m IV

- bij GvHD van de lever start ursocol 3 dd 200 mg p.o. tot verbetering.
- 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 tien dagen.
Na tien dagen dosering halveren en in drie weken op geleide klinisch beeld afbouwen indien de GvHD vermindert. Dosis over 2 giften per dag spreiden.

Bij anti-CMV positiviteit van donor en/of patiënt valganciclovir zoals onder [J. Infectieprofylaxe en –detectie. Detectie en profylaxe van CMV infectie](#)

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

- posaconazol 3 dd 200 mg p.o.
- VUmc: levofloxacin 1 dd 500 mg p.o.
- alendroninezuur 1 x per week 70 mg p.o., calciumzout 1 dd 500 mg p.o.

Indien hierna

- verergering van symptomen gedurende tenminste 3 dagen
of
- ontbreken verbetering in GvHD graad 2-4 gedurende tenminste 1 week ondanks therapie

Intensieveer dan GvHD behandeling met:

- methylprednisolon 2 dd 30 mg/kg i.v. in 30 min, dag 1 t/m 5.
- Intussen aanvragen van mesenchymale stamcellen.

In afwachting daarvan

Indien daarna na 5 dagen onvoldoende reactie of bij verergering:

Voeg toe:

- mycofenolaat mofetil 3 dd 1000 mg p.o., bij onmogelijkheid tot orale inname of verminderde enterale resorptie door GvHD van de darm dezelfde dosis i.v.

Ter overweging bij onvoldoende reactie na alle voorgaande behandeling:

Voeg toe:

- anti-thymocytenglobuline 1 dd 5 mg/kg (konijn) of 15 mg/kg (paard) i.v. dag 1 t/m 5.

■ Therapie chronische GvHD

Zie voor gradering appendix 7a 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 cc mond spoelen gedurende 5 minuten, daarna uitspugen, nadien 15 minuten niet eten of drinken.
Bereidingsvoorschrift: zie [Appendix 8](#).
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 8](#).

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

- continueer GvHD profylaxe indien patiënt deze reeds gebruikt.
- start of voeg toe:
- prednison 1 dd 1 mg/kg p.o. gedurende 2 weken
en
- ciclosporine in die dosering waarmee eerder adequate bloedspiegel bereikt werd.

Met het direct toevoegen van ciclosporine wordt een steroïdsparend effect beoogd dit is tevens afhankelijk van de ernst van cGvHD. Bij twijfel kan meegewogen worden dat trombocyten onder de 100×10^9 9/l wijzen op een uitgebreide vorm van cGvHD,

- bij GvHD van de lever start ursochol 3 dd 200 mg p.o. tot verbetering.

Indien GvHD hiermee verbetert of stabiel:

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

Indien na 3 maanden:

- GvHD volledig verdwenen: prednison en ciclosporine langzaam uitsluipen.
- incomplete respons: continueer prednison en ciclosporine gedurende nog eens 3 maanden, overweeg toevoegen MMF (zie onder) daarna afhankelijk van respons conform hierboven.

Voeg toe gedurende volledige periode van prednison-gebruik:

- alendroninezuur 1x per week 70 mg p.o., calciumzout 1 dd 500 mg p.o.
- posaconazol 3 dd 200 mg p.o. Continueren tot prednison < 10 mg. Bij twijfel voor adequate resorptie evt spiegels bepalen en zn over gaan op voriconazol 2 dd 200 mg i.v
- Alleen in VUmc: levofloxacin 1 dd 500 mg p.o.

• **Bij therapieresistente chronische GvHD**

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

Overweeg dan:

ECP (extracorporele fotofereze (behandeling in VUmc)

PUVA of UVA/B bij zeer locale en oppervlakkige cGvHD

- rituximab 375 mg/m² i.v. wekelijks gedurende 4 weken + prednison 1 mg/kg/ dag. Hierna prednison afbouwen tot 1 dd 0.5 mg/kg in 2 weken, continueer dit gedurende 3 maanden.

Ter overweging bij onvoldoende reactie:

- mycofenolaat-mofetil (MMF) 3 dd 15 mg/kg p.o., doseren op klachten en hemogram;
- mesenchymale stamcellen
- azathioprine 1.5 mg/kg/dag;
- tacrolimus 0.03 mg/kg/d i.v. continu of 2 dd 0.06 mg/kg/d p.o. (controleer dalspiegel 1 x /week, streefwaarde 10–30 ng/ml)
- thalidomide 1 dd 200-400 mg p.o.
- clofazimine 1 dd 300 mg p.o., dag 1 t/m 90, daarna 1 dd 100 mg;
- etretinaat 2 dd 0.125 mg/kg/d p.o., over 2 weken opbouwen tot 2 dd 0.5 mg/kg/d;

J

Infectieprofylaxe en -detectie

Vóór de start van de infectiepreventie en daarna éénmaal per week worden keel- en anus uitstrijk gekweekt op grampositieve en gramnegatieve aëroben, gisten en schimmels.

■ **Algemene infectiepreventie bij neutropenie**

PDD + streptococceprofylaxe volgens lokaal gebruik alleen bij myelo ablatieve SCT

Zie voor VUmc Hematologieklaapper, hoofdstuk "Supportive Care".

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

Voor pneumococceprofylaxe wordt gegeven vanaf dag +1 .

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

VUmc: feneticilline 4 dd 250 mg p.o.

Dit wordt gecontinueerd gedurende tenminste 1 jaar na transplantatie en tot minimaal 3 maanden na het verdwijnen van actieve cGvHD en/of stoppen immunosuppressiva-gebruik. Vervolgens vaccinaties starten.

Cotrimoxazol/feneticilline stoppen als vaccinaties compleet zijn en indien CD4 getal > 200/mm³ (0.2 x 10⁹/l). Zn CD4 getal na 4 maanden herhalen.

Bij MUD pneumococcon-profylaxe in ieder geval gedurende 2 jaar. Daarna stoppen indien CD4 getal > 200 mm³ en vaccinaties compleet

Indien onmogelijkheid tot orale inname of intolerantie voor feneticilline/cotrimoxazol

- Penicilline G 4 dd 500.000 I.E i.v.
- Of, indien geen thrombopenie:
- Benzathine-penicilline 1 maal per maand 1,2 x 10⁶ I.E. i.m.

Voor herpes simplex profylaxe wordt gegeven vanaf dag+2 tot 1 jaar na transplantatie

- Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.
- Bij onmogelijkheid tot orale inname:
- Aciclovir 4 dd 250 mg i.v.
- Duur is gelijk aan pneumococcon profylaxe

Voor pneumocystis carinii profylaxe wordt gegeven vanaf dag +1 (zie verder pneumococcon 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 die IgG positief is voor toxoplasmose en aanwezigheid van GvHD alert op toxoplasmose reactivatie (mn CNS/pulmonaal/cardiaal). Zn PCR inzetten

Bij gebruik prednison als therapie bij GvHD

- posaconazol 3 dd 200 mg p.o. Continueren tot prednison < 10 mg. Bij twijfel voor adequate resorptie: voriconazol 2 dd 200 mg i.v.
- Alleen in VUmc: levofloxacin 1 dd 500 mg p.o.

■ Vaccinaties

Zie hoofdstuk P.

■ Detectie en profylaxe van CMV infectie

• CMV-detectie

- Niet noodzakelijk bij seronegatieve patiënt en donor. Echter bij aanhoudende bloedtransfusiebehoefte wel CMV detectie.
- Eenmaal per week gedurende de periode dat patiënt wekelijks wordt gezien (tot dag 120) Daarna bij ieder polibezoek tot immunosuppressiva is afgebouwd en geen GvHD
- Tot dag +180 bij ATG voorbehandeling en eerder reactivatie (dan minimaal 2 maanden na laatste episode)
- Bij actieve GvHD en/of corticosteroid gebruik blijven controleren
- Na DLI: alleen bij actieve GvHD.
- Indicatie voor start behandeling: > 1000 CMV genoomkopieën per ml of indien kopie-aantal < 1000 per ml maar ≥ 4 x stijgend bij opeenvolgende bepalingen (zie J infectiebehandeling. CMV-activatie).
- Bij aantoonbaar kopie-aantal ≤ 1000 per ml 2 x per week bepalen.
- Bij seronegatieve patiënt CMV-serologie na 12 maanden éénmaal herhalen.

• CMV-profylaxe

Bij GvHD waarvoor systemische steroïden:

- valganciclovir 1 dd 900 mg per os 3 x per week bij seropositieve patiënt en/of donor.
of
- ganciclovir 5 mg/kg/dag i.v. 3 x per week.
of
- foscarnet 90 mg/kg 3 x per week in 90 min. i.v.
Infusievloeistof 24 mg/ml, flacon 250 en 500 ml.
Eerst 1½ liter NaCl 0.9% in 1½ uur prehydreren, daarna nog eens 500 ml NaCl 0.9% via 2^e zijlijn gelijktijdig in laten lopen!
Controle: PO₄⁻, Ca-, Mg-spiegel, nierfunctie- en leverenzymen 1 x per week.

Voor dosis-aanpassingen bij nierfunctie-vermindering en correctie van foscarnet-geïnduceerde hypocalciëmie en hypomagnesiëmie: zie [appendices 3 en 4](#).

Bij prednison-equivalent ≤ 10 mg per dag profylaxe stoppen (detectie middels CMV-PCR 1 x per week voortzetten!).

K

Infectiebehandeling

■ Algemene infectiebehandeling

Zie de richtlijnen.

■ CMV-reactivatie

• **Positieve CMV-PCR**

Bij detectie van > 1000 kopieën per ml in de kwantitatieve CMV-PCR:

- valganciclovir 2 dd 900 mg per os gedurende tenminste 14 dagen én CMV-PCR 2 x negatief. PCR 2 x per week herhalen.

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

- ganciclovir 2 dd 5 mg/kg i.v. volgens hetzelfde schema

Zie CMV-profylaxe voor toedieningswijze.

Zie [appendix 5](#). voor dosis-aanpassingen bij nierfunctiestoornissen.

• **CMV-pneumonitis**

- ganciclovir 2 dd 5 mg/kg i.v. tot klinisch herstel.

Bij resistentie voor ganciclovir

- foscarnet 2 dd 90 mg/kg in 90 min. i.v. gedurende tenminste 10 dagen én CMV-PCR 2 x negatief .

Zie [CMV-profylaxe](#) voor toedieningswijze. Zie [appendix 2](#). voor dosis-aanpassingen bij nierfunctiestoornissen.

Bij resistentie/intolerantie voor foscarnet

- 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 2^e zijlijn gelijktijdig laten inlopen!

Vermijd combinatie cidofovir en foscarnet in verband met (reversibele) nierinsufficiëntie.

L

Chimerisme-onderzoek en graft failure

• **Chimerisme onderzoek**

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

Voor transplantatie, vervolgens:

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

- **Primaire graft failure**
Granulocyten $< 0.5 \times 10^9/l$ of thrombocyten $< 20 \times 10^9/l$ op dag 28 of $< 1\%$ donor myeloïde cellen in BM of bloed.
Maximaal CD34 aantal nastreven van dezelfde donor of een andere compatibele donor.
- **Secundaire graft failure**
- Persisterende neutropenie $< 0.5 \times 10^9/l$ en thrombocyten $< 20 \times 10^9/l$ of afnemend donorchimerisme nadat initieel engraftment is opgetreden.
Therapie:
 - Als T-cellen $< 25\%$ donor: 2e conditionering schema met ATG bevattend schema (zie pag ... Flu/TBI/ATG).
 - Als T-cellen 25-90%: overweeg start filgrastim 1 dd 300 ug, bij transfusie-afhankelijke anemie ook epoëtine alfa 40.000 IE/week
 - Als T-cellen $> 90\%$: booster met ongeselecteerde stamcellen. Maximaal CD34 aantal nastreven.

M

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: $1 \times 10^7/kg$

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

N

Post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD): EBV monitoring

- **Presentatie van PTLD**
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 familie donor alleen indien EBV-seronegatieve patiënt bij EBV-seropositieve donor.
- Bij alle onverwante donoren en andere indicaties voor ATG gebruik.
- **Monitoring**
- Via kwantitatieve PCR op EBV-DNA (2 ml EDTA-bloed)
- Eenmaal per week gedurende de periode dat patiënt wekelijks wordt gezien (tot dag 120)
- Daarna bij ieder polibezoek tot immunosuppressiva is afgebouwd en geen GvHD
- Tot dag +180 bij ATG voorbehandeling en eerder reactivatie (dan minimaal 2 maanden na laatste episode)
- Bij actieve GVHD en of corticosteroid gebruik blijven controleren
- Na DLI: alleen bij actieve GVHD.
- **Therapie**
- Start therapie bij ≥ 1000 EBV kopieën per ml
- Stop immunosuppressiva indien mogelijk (GvHD).
- rituximab 375 mg/m² i.v., eenmalige toediening; geef eventueel 2^e rituximab-dosis indien aantal EBV kopieën na 72 uur nog hoger is dan 50% van de uitgangswaarde.
- Indien hierop geen klinische en/of PCR-respons: geef DLI 1 x 10⁶ CD3+/kg.
- **Evaluatie**
- Na start behandeling: dagelijks meting EBV-DNA gedurende eerste 72 uur, daarna 2 x per week totdat 2 x negatieve testuitslag verkregen is, daarna bij elk polibezoek.

O

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 mn patiënten met GvHD bestraalde bloedproducten krijgen.
- **Major AB0-incompatibiliteit:**
Bloedgroep ontvanger 0, bloedgroep donor: A, B of AB.
- Leidt tot directe of uitgestelde hemolyse van donor erythrocyten (indien aanwezig) en soms tot vertraagd herstel van erythropoïese.
- **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:**
Bloedgroep ontvanger: A, B, AB, bloedgroep donor: 0.
- Leidt tot directe of uitgestelde hemolyse van recipiënt erythrocyten.
- Wees mn 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 ABO-incompatibiliteit:**

Bloedgroep ontvanger: A of B, bloedgroep donor : B resp. A.

- 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 [Appendix 1. ABO- incompatibiliteit](#).

P

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 3 maanden 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 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[®] (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 182	jaarlijks
DTP en Act-HIB [®]	Prevenar [®]	DTP [®]	DTP, Prevenar [®] , NeisVac [®]	Pneumovax [®] -23, Act-HIB [®]	Influenza

De eerste twee jaar en/of bij aanwezigheid voor graft versus hostziekte geen levend verzwakt vaccins zoals gele koorts, mazelen, rodehond bof, oraal poliovaccin en oraal tyfusvaccin.

Q

Lange termijn follow-up

- **In het eerste jaar na transplantatie:**

- Bij vrouwen < 45 jaar: FSH/oestradiol 2 x bepalen.
 - Als FSH > 40 en oestradiol < 100: prematuur ovarieel falen:
 - Start oestrogenen + progestagenen als uterus in situ. Anders alleen oestrogenen.
- Controle immunoglobulines: alleen bij frequente infecties
- Longfunctie follow-up: op indicatie.

- **Na het eerste jaar:**

- Controle CD4 getal voor stop cotrimoxazol , continueer profylaxe als < 200/mm³ (< 0.2 x 10⁹/l). Herhalen na 4 maanden.
- Ferritine. Zn flebotomieën (zn ondersteund met erythropoetine). Tweede keus: chelatietherapie

- **Jaarlijks:**

- lab (bloedbeeld, nier- en leverfunctie), TSH na TBI; ferritine
- Na MA SCT: testosteron bij mannen; vrouwen zie boven
- DEXA scan: dexascan na 1 jr, dan behandelen (CBO richtlijn osteoporose) of indien afw maar geen behandelindicatie: vervolgen a 2 jaar
- Mn na MA SCT alert op sec tumoren (oa huid, mamma, long, schildklier), laagdrempelig X-thorax en mammografie en cardiovasc risicomanagement

R

Appendix

■ 1. AB0- incompatibiliteit

a. Bij transplantatie

		bloedgroep ontvanger			
		A	B	AB	0
b l o e d g r o e p d o n o r	A	compatibel	Bidirectioneel incompatibel: wassen ¹ en verdunnen ²	Major incompatibel: wassen	Major incompatibel: verdunnen
	B	Bidirectioneel incompatibel: wassen en verdunnen	compatibel	Minor incompatibel: wassen	Major incompatibel: verdunnen
	AB	Major incompatibel: verdunnen	Major incompatibel: verdunnen	compatibel	Major incompatibel: verdunnen
	0	Minor incompatibel wassen	Minor incompatibel wassen	Minor incompatibel: wassen	compatibel

¹ wassen: indien erythrocytencontaminatie <15 ml materiaal opnemen in Clinimacsbuffer tot een totaal volume van 500 ml en zonder verdere voorbehandeling in 2 uur infunderen via korte infuuslijn zonder filter; bij erythrocytencontaminatie >15 ml en <30 ml materiaal verdelen in 2 delen. 1^e deel aanvullen met Clinimacsbuffer tot 500 ml en zonder verdere voorbehandeling in 2 uur infunderen via korte infuuslijn zonder filter. 2^e deel in autoloog plasma overnacht bij 4°C bewaren, dan aanvullen met Clinimacsbuffer tot 500 ml en infunderen zoals 1^e deel.

² verdunnen: plasmareductie van het transplantaat door stamcellab.

b. Transfusie aanbevelingen (vóór patiënt van bloedgroep wisselt):

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

■ 2. 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

■ 3. Correctie van hypocalciëmie

bij symptomatische patiënt of serum geïoniseerd calcium < 1.0 mmol/l: geef

- 10% calciumglubionaat, 10-20 ml (2.25-4.50 mmol calcium), goed verdund in NaCl 0.9% of glucose 5% en niet sneller dan 0.25 mmol/min bij voorkeur via centrale lijn. Indien via perifeer infuus: cave extravasatie! (geeft ernstige weefselnecrose).
- orale suppletie: calciumcarbonaat of calcium carbonaat/calciumlactogluconaat (Calcium Sandoz[®]) 500-1000 mg per dag.
- NB bijkomende hypomagnesiëmie remt correctie van hypocalciëmie. Zie hieronder.

■ 4. Correctie van hypomagnesiëmie

- asymptomatisch, serum Mg 0.5-0.7 mmol/l
parenteraal
 - magnesiumsulfaat 50% oplossing (bevattende 4.05 mmol/98 mg elementair Mg per gram) 4-12 gram per dag i.v. in glucose 5%.
oraal
 - Antagel 3 dd 15 ml
 - magnesiumoxide 750-2000 mg/dag in verdeelde doses (tabletten à 250 mg overeenkomend met 6.25 mmol of 152 mg elementair Mg).
 - symptomatisch, serum Mg < 0.5 mmol/l
matige verschijnselen: tremoren, Chvostek, fasciculaties.
parenteraal
 - magnesiumsulfaat 50% oplossing 6 gram over 3 uur i.v. in glucose 5%. Daarna 6 gram à 12 uur gedurende 3-5 dagen tot adequate spiegel.
- ernstige verschijnselen: insulsten, arrhytmieën
parenteraal
- magnesiumsulfaat 50% oplossing 3 gram in 30 ml glucose 5% in 5 minuten. Te herhalen tot totale dosis van 10 gram in 6 uur, onder ECG en RR-controle.

■ 5. (Val)ganciclovirdosering en nierfunctie

Therapeutisch regime

Kreat-klaring (ml/min/1.73m ²)	Dosis valganciclovir p.o. (mg)	Dosis-interval (uur)
40-59	450	12
25-39	450	24
10-24	450	48

Kreat-klaring (ml/min/1.73m ²)	Dosis ganciclovir i.v. (mg/kg)	Dosis-interval (uur)
50-79	2.5	12
25-49	2.5	24
10-24	1.25	24
<10	1.25	3 x/week

Bij leuko's <1.0 x 10⁹/l onder (val)ganciclovir-toediening: geef filgrastim 1 dd 300 µg bij.

■ 6. Seattle index voor acute GvHD

Index	Huid		Lever		Tr. digestivus
	Rash		Totaal bilirubine (µmol/l)		Diarrhee (ml/dag)
I	<25%	of	34-50	of	500-1000 or persistent nausea without diaree
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	
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

■ 7a. 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 7b

7b. 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				
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				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
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)

-Esophageal stricture or web -Ascites (serositis) -Myasthenia gravis -Polymyositis -Platelets <100000/μl	-Pericardial effusion -Nephrotic syndrome -Cardiomyopathy -Cardiac conduction defects -Progressive onset		-Pleural effusion(s) -Peripheral neuropathy -Eosinophilia >500μl -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.

■ 8. 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.

■ 9. 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