


PROTOCOL ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIES

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


VU Hematologie

am 

VU medisch centrum 

Disclaimer:

Deze versie van het Protocol Allogene Stamceltransplantaties is bijgewerkt tot 21 januari 2015.

We zijn hard bezig om alle hoofdstukken gezamenlijk te reviseren en ieder hoofdstuk te plaatsen op onze websites www.hematologie-amc.nl en www.hematologie.nl
U zal dan ook regelmatig verwezen worden naar onze websites.

Raadpleeg voor de meest actuele versie altijd de website.

Wijziging 14 januari 2014 versie 6.7

- p15: toegevoegd Conditioneringsschema fludarabine/melfalan bij Non Myeloablatief Allo PBSCT met HLA-identieke donor bij myeloproliferatieve ziekte.

Wijziging 21 januari 2015 versie 6.8

- Hoofdstukken verwijderd die zijn gereviseerd en verwezen naar de betreffende hoofdstukken op de website van het AMC en van het VUmc

Wijziging 16 april 2015 versie 6.9

- Hoofdstuk Q TMA verwijderd. Hoofdstuk F deel reinfusie bij AB0 antagonisme verwijderd. Verwezen naar betreffende hoofdstukken op de website van het AMC en van het VUmc

Inhoudsopgave

A. Indicaties allogene stamceltransplantatie	4
B. HLA-typering	4
C. Selectie donor	4
D. Intake patiënt	4
E. Intake donor	4
F. Mobilisatie en transplantatie	5
G. Conditioneringschema's: Myeloablatief Allo PBSCT	7
H. Conditioneringschema's: Non Myeloablatieve AlloPBSCT	9
IA Profylaxe Graft-versus-Host Disease (GvHD)	19
IB Acute Graft-versus-Host Disease (GvHD)	19
IC Chronische Graft-versus-Host Disease (GvHD)	19
J. Infectieprofylaxe en -detectie	19
K. Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-reactivatie	20
L. EBV monitoring; post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD)	20
M. Infectiebehandeling	20
N. Chimerisme-onderzoek en graft failure	20
O. Donor lymfocyteninfusie	21
P. Transfusies	21
Q. Transplantatie-geassocieerde trombotische microangiopathie (TMA)	23
R. Sinusoidaal obstructie syndroom (SOS; veno-occlusive ziekte, VOD)	23
S. Revaccinatie programma	24
T. Lange termijn follow-up	25
U. Appendix	28

A

Indicaties allogene stamceltransplantatie

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-IAS-002_Indicatie_allosct

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/indicaties-allogene-stamceltransplantatie/

B

HLA-typering

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-HLA-003_HLA_typering

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/hla-typering/

C

Selectie donor

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-SED-004_Selectie_donor

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/selectie-donor/

D

Intake patiënt

Bij het reviseren van het MATCH protocol is dit hoofdstuk verwijderd.

E

Intake donor

Bij het reviseren van het MATCH protocol is dit hoofdstuk verwijderd.

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 geleukaferend. 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 ≥ 2 x 10⁸/kg mononucleaire cellen(patiënt).

■ Follow up

- (telefonische) controle na 4-6 weken.

■ Stamcelinfusie

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

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

[www.hematologie-amc.nl/ MATCH-ABO-016_reinfusie_abo_antagonisme](http://www.hematologie-amc.nl/MATCH-ABO-016_reinfusie_abo_antagonisme)
of

www.hematologie.nl/<volgt>

■ 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									
	<i>VUmc</i>	- 7	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0
	<i>AMC</i>	- 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	
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							
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.							
Mycofenolaat 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

	<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, 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 PBSCTConditionering: **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 p.o. 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)											
Stamcelinfusie											evt

Non-myeloablatieve Allo PBSCT

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 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 p.o. 5 uur na SCT (max 3000 mg/d)										
Stamcelinfusie										evt.

Non-Myeloablatief Allo PBSCT

Conditionering:

**cyclofosfamide / fludarabine /totale lichaamsbestraling (TBI) met
posttransplantatie cyclofosfamide**

AMC Wijzer; volgt

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5
OPNAME													
PDD (volgens lokaal beleid)	→												
Feneticilline 4 dd 250 mg p.o.									→				
Cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.									→				
Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.									→				
Cyclofosfamide 14.5 mg/kg i.v													
Fludarabine 30 mg/m ² i.v.													
TBI 2 Gy													
Stamcelinfusie													
Cyclofosfamide 50 mg/kg i.v.													
Hydratie													
Uromitexan 4 dd 20 mg/kg iv (-0:30,+ 4, 8, 12 hr na Cy)													
Dexamethason 10 mg iv 30 min voor cyclofosfamide													
Ciclosporine 3 mg/kg/dag i.v.; na herstel mucositis omzetten naar p.o: stop dag +30													→

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 met HLA-identieke donor of MUD bij myeloproliferatieve ziekteConditionering: **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 1dd 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 tragerere 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 maligniteitenConditionering: **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 myeloïde 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 myeloïde 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

■ Conditioneringsprotocollen aplastische anemie

Allo BMT met HLA-identieke sibling bij aplastische anemie: voor jongeren									
Conditionering: cyclofosfamide / ATG									
AMC schema Wijzer: 8.20.3.88									
	- 6	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	+ 1	+ 2
OPNAME									
Feneticilline 4 dd 250 mg p.o.									→
Cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.*									start d 14→
Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.									→
PDD (volgens lokaal beleid)									→
ATG Thymocytenoglobuline 3,75 mg/kg**									
Cyclofosfamide 50 mg/kg i.v.									
Prednisolon 1 dd 100 mg									
Prednisolon 1 dd 50 mg									
Prednisolon 1 dd 20 mg.***									→14
Uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 4,8, 12 hr na Cyclofosfamide)									
Hydratie									
Dexamethason 10 mg i.v. 30 min voor cyclo									
Ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.									→
MTX schema****									
Stamcelinfusie									

* Cotrimoxazol start op dag 14 ivm MTX gebruik
 ** ATG: 1e dag in 12h, vanaf 2e dag zm in 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid
 *** Prednisolon 1 dd 20 mg tot dag 14 daarna in 5 dagen afbouwen naar 0 mg: profylaxe serumziekte na ATG
 ****MTX schema:
 dag +1 **min 24 hr na stamcelreinfusie** 15 mg/ m² push i.v. (afroonden op 1 mg)
 dag + 3, + 6, +11: 10 mg/m² push i.v. (afroonden op 1 mg)

Allo BMT met MUD bij aplastische anemie: voor jongeren
 Conditionering: **cyclofosfamide / ATG / totale lichaamsbestraling (TBI)**
 AMC schema Wijzer: volgt

	- 6	- 5	- 4	- 3	-2	-1	0	+ 1	+2
OPNAME									
Feneticilline 4 dd 250 mg p.o.									→
Cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.*									start d 14 →
Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.									→
PDD (volgens lokaal beleid)									→
ATG Thymocytenoglobuline 3,75 mg/kg.**									
Cyclofosfamide 50 mg/kg i.v.									
TBI 1x2 Gy (2x2 Gy op dag -1 bij mismatched MUD)									
Prednisolon 1 dd 100 mg									
Prednisolon 1 dd 50 mg									
Prednisolon 1 dd 20 mg.***									→14
Uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 4,8, 12 hr na Cyclofosfamide)									
Hydratie									
Dexamethason 10 mg i.v. 30 min voor cyclo									
Ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.									→
MTX schema****									
Stamcelinfusie									

* Cotrimoxazol start op dag 14 ivm MTX gebruik

** ATG: 1e dag in 12h, vanaf 2e dag zm in 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid

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

****MTX schema:

dag +1 **min 24 hr na stamcelreïfusie** 15 mg/ m² push i.v. (afronden op 1 mg)

dag + 3, + 6, +11: 10 mg/m² push i.v. (afronden op 1 mg)

Allo BMT met HLA identieke sibling bij aplastische anemie: alternatief voor ouderen

Conditionering: **cyclofosfamide / fludarabine / ATG**

AMC schema Wijzer: volgt

	dag	- 6	- 5	- 4	- 3	-2	-1	0	+ 1	+2	+3
OPNAME											
Feneticilline 4 dd 250 mg p.o.											→
Cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.*											start d 14 →
Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.											→
PDD (volgens lokaal beleid)											→
Fludarabine 30 mg/m ² i.v.											
ATG Thymocytoglobuline 3,75 mg/kg**											
Cyclofosfamide 50 mg/kg i.v.											
Prednisolon 1 dd 100 mg											
Prednisolon 1 dd 50 mg											
Prednisolon 1 dd 20 mg***											→14
Uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 4, 8, 12 hr na Cyclofosfamide)											
Hydratie											
Dexamethason 10 mg i.v. 30 min voor cyclo											
Ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.											→
MTX schema****											
Stamcelinfusie											

* Cotrimoxazol start op dag 14 ivm MTX gebruik

** ATG: 1e dag in 12h, vanaf 2e dag zm in 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid

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

****MTX schema:

dag +1 **min 24 hr na stamcelreïfusie** 15 mg/ m² push i.v. (afroonden op 1 mg)

dag + 3, + 6, +11: 10 mg/m² push i.v. (afroonden op 1 mg)

Allo BMT met MUD bij aplastische anemie: alternatief voor ouderenConditionering: **cyclofosfamide / Ffudarabine / ATG / totale lichaamsbestraling (TBI)**

AMC schema Wijzer: volgt

	- 6	- 5	- 4	- 3	-2	-1	0	+ 1	+2	+3
OPNAME										
Feneticilline 4 dd 250 mg p.o.										→
Cotrimoxazol 1 dd 480 mg p.o.*										start d 14 →
Valaciclovir 2 dd 500 mg p.o.										→
PDD (volgens lokaal beleid)										→
Fludarabine 30 mg/m ² i.v.										
ATG Thymocytoglobuline 3,75 mg/kg**										
Cyclofosfamide 50 mg/kg i.v.										
TBI 1x2 Gy (2x2 Gy op dag -1 bij mismatched MUD)										
Prednisolon 1 dd 100 mg										
Prednisolon 1 dd 50 mg										
Prednisolon 1 dd 20 mg.***										→14
Uromitexan 4 dd 20 mg/kg (-0:30,+ 4,8, 12 hr na Cy)										
Hydratie										
Dexamethason 10 mg i.v. 30 min voor cyclo										
Ciclosporine 3 mg/kg continu i.v.										→
MTX schema zie ****										
Stamcelinfusie										

* Cotrimoxazol start op dag 14 ivm MTX gebruik

** ATG: 1e dag in 12h, vanaf 2e dag zm in 6 uur, bij hevige reacties infuus 1 uur stop en terug naar tragere infusiesnelheid

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

****MTX schema:

dag +1 **min 24 hr na stamcelreïfusie** 15 mg/ m² push i.v. (afroonden op 1 mg)dag + 3, + 6, +11: 10 mg/m² push i.v. (afroonden op 1 mg)**■ 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.

IA

Profylaxe Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-PGH-010_Profylaxe_GvHD

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/profylaxe-graft-versus-host-disease-gvhd/

IB

Acute Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-AGH-011_aGvHD

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/acute-graft-versus-host-disease-gvhd/

IC

Chronische Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-CGH-012_cGvHD

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/chronische-graft-versus-host-disease-gvhd-2/

J

Infectiepreventie

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-IPD-008_Infectiepreventie

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/infectiepreventie/

K

Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-reactivatie

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-CMV-005_CMV

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/monitoring-profylaxe-en-behandeling-van-cmv-reactivatie/

L

EBV monitoring; post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD)

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-EBV-006_EBV

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/ebv-monitoring-post-transplantatie-lymfoproliferatieve-ziekte-ptld/

M

Infectiebehandeling

■ Algemene infectiebehandeling

Zie lokale richtlijnen:

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

VUmc: [Hematologieklapper](#)

N

Chimerisme-onderzoek en graft failure

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-CGF-007_Chimerisme

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/chimerisme-onderzoek-en-graft-failure/

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+ 1×10^7 /kg.

DLI-2: CD3+ 1×10^8 /kg.

P

Transfusies

Bestraalde en parvovirus-vrije bloedproducten

- Vanaf 2 weken voor leukaferese tot 1 jaar na transplantatie
- Vanaf 2 weken 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 ABO-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 ABO-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 ABO-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)

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-TMA-015_TMA

of

www.hematologie.nl/<volgt>

R

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

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MTC-VOD-001_VOD

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/sinusoidaal-obstructie-syndroom-sos-veno-occlusive-ziekte-vod/

S

Revaccinatie programma

Dit hoofdstuk is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-RVP-009_revaccinatie

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/revaccinatie-programma/

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, leverwaarden	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

Oogheelkundig	
Standaard oogheelkundig 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

■ Appendix 1

Tabel 1: Signs and symptoms of cGVHD

Tabel 2: Organ scoring of cGVHD

■ 2. Acute GvHD response definitions

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

■ 4. Bereidingsvoorschriften

Appendix 1 t/m 4 is gereviseerd en is nu te vinden via:

www.hematologie-amc.nl/MATCH-GVB-013_GvHD_bijlagen

of

www.hematologie.nl/artikelen/allogene-hpc-transplantatie/appendix/

■ 5. Foscarnetdosering en nierfunctie

Bij het reviseren van het MATCH protocol is dit hoofdstuk verwijderd.

■ 6. LILLE en Cervantes scoring system

Bij het reviseren van het MATCH protocol is dit hoofdstuk verwijderd.