

7.12.10.

Stamceltransplantaties (zie JACIE)

1. Leuvense indicaties voor stamceltransplantatie (sc-tx)

1.1. Overzichtstabel

Pathologie	HLA-identieke of – mismatch familie-donor	HLA-matched onverwante donor	Autologe SC-reïfusie
AML 1 ^e remissie	+	+	-
AML 2 ^e remissie	+	+	
ALL 1 ^e remissie	+	+	-
lymfoblastair NHL	-	-	+
Burkitt's NHL	-	-	+
ALL 2 ^e remissie	+	+	-
MDS	+	+	-
CML	+	+	-
M. Kahler	+	+	+
M. Hodgkin	-	-	+
LGM NHL	+	+	+
IGM/HGM NHL	+	+	+
AA/PNH	+	(+)	-
varia	Congenitaal	Congenitaal	Systeem-ziekte M.S.

* Niet myeloablatieve allogene stamceltransplantaties in oudere patiënten met AML, ALL, MDS, NHL, MD

2. Protocol stamceltransplantatie

2.1. Algemene richtlijnen

- Quinolone selectieve darmdecontaminatie (Tavanic 500 mg 1 x/d) tot > 500 neutrofielen/ μ L.
- Bactrim Forte 2 x 1 co/d 2 d/week vanaf hematologische recuperatie te starten vanaf d+30 ; zo GI intolerantie : Pentamidine inhalatie 300 mg 1x/maand tot stop immuunsuppressie (allogene transplantatie)
- Fluconazole 400 mg per dag tot stop immuunsuppressie (allogene transplantatie).
- Corsodyl/ Nilstat 4 x/d, tot recuperatie neutrofielen.
- Maandelijkse fluorapplicatie (stomatologie).

- Orgametril 5 mg/d (voor vrouwelijke menstruerende patiënten).
- Zovirax 3 x 5 mg/kg/d I.V. vanaf start van conditionering tot recuperatie neutrofielen.
- Zyloric 2 x 300 mg/d tot beëindigen conditionering.
- Zofran (± Largactil, Litan) tot beëindigen conditionering (check terugbetaling).
- Voldoende hydratatie (> 3 l/m²/d) vooral bij cyclofosfamide.
- Blaassonde + Mesna profylaxis bij cyclofosfamide.
- Op dag -1, dag 0 en dag +1 van hoge dosis cyclofosfamide, géén diflucan.
- Alkaliniseren bij Melphalan (bicarbonaat 40 meq om de 6 uur).
- Virusexcretie CMV EA keel, urine, 2x/week gedurende hospitalisatie, 1x/week vanaf d+30, CMV DNA in bloed 2 x/week bij t^o > 38.5°C, of bij C MV + patiënt en/of donor, isolatie op BAL op indicatie.
- Virusisolatie HSV I keel: op indicatie.
- Toxoplasma PCR wekelijks bij Toxo-positieve patiënten
- galactomannan tweemaal per week (maandag en donderdag), dagelijks bij risicopatiënten.
- **Alle bloedproducten bestralen** (PC, bloedplaatjes).
- **CMV-negatieve bloedproducten** indien donor én receptor CMV-negatief.
- Cave hemolytische reacties door bloedgroepincompatibiliteit: **steeds bloedgroep van donor en receptor nakijken**
- Transfusiepolitiek expliciet noteren in observatie- of dagzaaldossier.

2.2. Profylactische immuunsuppressie bij allogene transplantatie

- Cyclosporine A 3 mg/kg in IV infuus, continu vanaf d-1 tot recuperatie en afwezigheid van nausea en braken, nadien p.o aan te passen aan de spiegels (doel: ± 200ng/ml tenzij bij nierinsufficiëntie en TTP, individueel aan te passen afhankelijk van de aard van de GVHD) gedurende 6 maanden.
- Soms wordt overgeschakeld naar tacrolimus (prograf): 0.03mg/kg/d I.V. of 0.1mg/kg/d peroraal in 2 doses. Dosis tussen 5-15 ng/ml houden.
- Methotrexaat IV :
 - 15 mg/m² d+1 in 50 ml NaCl 0.9 % over 15'.
 - 10 mg/m² d+3, +6, (+11) in 50 ml NaCl 0.9 % over 15'.
 - Elvorin-rescue (Leucovorin rescue bij kinderen) bij MTX toediening.
- ATG bij onverwante transplantaties, bij SAA en bij niet-myeloablatieve SCTx.
- T-cell depletie in vitro: CD34 selectie (Milteni)

2.3. Voorbereiding stamcelmobilisatie allo-SCTx

- G-CSF (filgrastim) 10 µg/kg sc. Dag -5 t/m 0
- dosering halveren bij leucocytose > 70.000
- collectie in de namiddag dag -1 en voormiddag dag 0
- bij botpijnen: paracetamol (+/- codeïne)

2.4. Courante Conditionering (protocols i.v.m. transplantsecretariaat – 46882)

2.4.1. Autologe transplantatie voor NHL/HD (BEAM)

MTX SP,	10 mg/m ² (max 15)	d-6	IT.
Hydrocortisone	15 mg/m ² (max 25)	d-6	IT.
Ara-C	30 mg/m ² (max 30)	d-6	IT.
BCNU	300 mg/m ² /d	d-5	in 250 ml NaCl 0.9% over 1 u.
VP-16	200 mg/m ² /d	d-5 t/m d-2	in 500 ml NaCl 0.9 % over 1 u.
Ara-C	200 mg/m ² /d	d-5 t/m d-2	in 250 ml NaCl 0.9 % over 1 u.
Melphalan	140 mg/m ² /d	d-2	in 250 ml NaCl 0.9 % over 15'.
Beenmerg- en/of stamcelinfusie		d0	IV over 10'-15'.

2.4.2. Autologe transplantatie voor NHL (BEAC)

BCNU	300 mg/m ² /d	d-6	in 250 ml NaCl 0.9 % over 60'.
VP-16	2 x 100 mg/m ² /d	d-5 t/m d-2	in 200 ml NaCl 0.9 % over 60'.
Ara-C	2 x 100 mg/m ² /d	d-5 t/m d-2	in 200 ml Glu 5 % over 30'.
Cyclofosfamide	35 mg/kg/d	d-5 t/m d-2	in 500 ml NaCl 0.9 % over 60'.
Mesna	5 x 20 mg/kg/d	d-5 t/m d-2	in 100 ml NaCl 0.9 % over 30' in 5 giften op -10', +4 u, +8 u, +12 u, +16 u.
Beenmerg- en/of stamcelinfusie		d0	IV over 10'-15'.

2.4.3. Autologe transplantatie voor AML en ALL

Phenytone	4 x 5 mg/kg/d	d-9 t/m d-8	p.o./IV
Phenytone	1 x 5 mg/kg/d	d-7 t/m d-1	p.o./IV (spiegelen)
	5 mg/kg/d	d-7 t/m d-2	p.o./IV
MTX SP,	10 mg/m ² (max 15)	d-8	IT
Hydrocortisone	15 mg/m ² (max 25)	d-8	IT
Ara-C	30 mg/m ² (max 30)	d-8	IT
Busulfan	4 x 1 mg/kg/d	d-7 t/m d-4	p.o. om de 6 uur
Cyclofosfamide	60 mg/kg	d-3 t/m d-2	in 500 ml Glucose 5 % over 1 u
Mesna	500 mg/m ²	d-3 t/m d-2	in shot 10' voor, 3 u, 7 u en 11 u na Cyclofosfamide over 10'-15'
Beenmerg- en/of stamcelinfusie		d0	

2.4.4. Autologe transplantatie voor Multipel Myeloom

Melphalan	140 mg/m ²	dag -2	in 250 ml NaCl 0.9 % over 15-30'
TBI	8 Gy	dag -1	
Stamceltoediening		dag 0	
Of:			
Melphalan	200 mg/m ²	dag -1	in 250 ml NaCl 0.9 % over 15-30'
Stamceltoediening		dag 0	
Of:			
endoxan/TBI			

2.4.5. Allogene transplantatie voor AL/MDS/M Kahler/CML

MTX SP,	10 mg/m ² (max 15)	d-8	IT (niet voor myeloom)
Hydrocortisone	5 mg/m ² (max 25)	d-8	IT (niet voor myeloom)
Ara-C	30 mg/m ² (max 30)	d-8	IT (niet voor myeloom)
gefractioneerde TBI	12 Gy	d-6 t/m -4	(2 sessies per dag)
Cyclofosfamide	60 mg/kg/d	d-3 t/md-2	in 500 ml Glucose 5 % over 1 u
Mesna	500 mg/m ²	d-3 t/m d-2	IV (in shot) op -30', + 3u,+6u, + 10u, + 14u, + 18
beenmergtoediening		d0	

Voor elke TBIessie: Zofran -1 u, + 4u, + 8u; Decadron 8 mg -1u, + 4u, + 8u.

2.4.6. Allogene transplantatie voor SAA

Cyclofosfamide	50 mg/kg/d	d-5 t/m d-2	in 500 ml Glucose 5 % over 1 u
Mesna	500 mg/m ²	d-5 t/m d-2	IV (in shot) op -30', +3u, +6u, om de 4u
(TBI	8 Gy		bij hoog risico rejectie, 2 BMT, te bespreken)
(TLI	6 Gy		bij hoog risico rejectie, te bespreken)
(ATG			bij hoog risico rejectie, te bespreken)
Beenmergtoediening		d0	

Voor TBI: Zofran -1 u, + 4u, + 8u; Decadron 8 mg -1u, + 4u, + 8u

2.4.7. Protocols voor niet-myeloablatieve SCTx. (cfr. BHS-protocol)

3. Gradering graft-versus-host disease

Acute graft-versus-host disease			
Stadium	Huid	Lever (billirubine)	Darm (ml diarree)
1	huidrash < 25 %	2 - 3 mg/dl	500 – 1000 ml/d (10 - 15ml/kg/d)
2	rash 25 - 50 %	3.1 - 6 mg/dl	1000 – 1500 ml/d (16 - 20ml/kg/d)
3	gegeneraliseerde erythrodermie	6.1 - 15 mg/dl	1500 – 2000 ml/d (21 - 25ml/kg/d)
4	blaarvorming, desquamatie	> 15 mg/dl	> 2000 ml/d (> 26 ml/kg/d voor kinderen) Ernstige buikpijn ± ileus
Graad			
1	cutane GVHD alleen, stadium 2 of méér, positieve huidbiopsie		
2	cutane GVHD 1-3 en lever en/of darm stadium 1, positieve huidbiopsie		
3	ernstige cutane GVHD 4 met positieve huidbiopsie orgaan GVHD alleen : lever of darm, negatieve huidbiopsie		
4	cutane GVHD 2-4, lever en/of darm 2-4, slechts 1 orgaan stadium 3 of 4, positieve huidbiopsie cutane GVHD stadium 3-4, lever en darm GVHD 2-4, 2 of meer systemen stadium 3 of 4, positieve huidbiopsie		
Chronische graft-versus-host disease			

Revised Seattle Classification (Lee et al, 2003)

Clinical limited

1. Oral abnormalities consistent with chronic GvHD, a positive skin or lip biopsy and no other manifestations of chronic GvHD.
2. Mild liver test abnormalities (alkaline phosphatase ≤ 2x upper limit of normal, AST or ALT ≤ 3 x upper limit of normal and total bilirubin ≤ 27.3 µmol/l) with positive skin or lip biopsy and no other manifestations of chronic GvHD.
3. Less than six papulosquamous plaques, macular-papular or lichenoid rash involving < 20 % of body surface area (BSA), dyspigmentation involving < 50 % BSA, positive skin biopsy and no other manifestations of chronic GvHD
4. Ocular sicca (Schirmer's test ≤ 5 mm with no more than minimal ocular symptoms), positive skin or lip biopsy and no other manifestations of chronic GvHD
5. Vaginal or vulvar abnormalities with positive biopsy and no other manifestations of chronic GvHD

Clinical extensive

1. Involvement of two or more organs with symptoms or signs of chronic GvHD, with biopsy documentation of chronic GvHD in any organ.
2. Karnofsky or Lansky Clinical Performance scores <60%, ≥15% weight loss, and recurrent infections not due to other causes, with biopsy documentation of chronic GvHD in any organ
3. Skin involvement more extensive than defined for clinical limited chronic GvHD, confirmed by biopsy
4. Scleroderma or morphea
5. Onycholysis or onychodystrophy thought to represent chronic GvHD, with documentation of chronic GvHD in any organ
6. Decreased range of motion in wrist or ankle extension due to fasciitis caused by chronic GvHD
7. Contractures thought to represent chronic GvHD
8. Bronchiolitis obliterans not due to other causes
9. Positive liver biopsy, or abnormal liver function tests not due to other causes with alkaline phosphatase >2x upper limit of normal, AST or ALT >3x upper limit of normal, or total bilirubin >27.3 mmol/l, and documentation of chronic GvHD in any organ
10. Positive upper or lower GI biopsy
11. Fasciitis or serositis thought to represent chronic GvHD and not due to other causes

4. Venooclusieve disease (vod) van de lever

4.1. Diagnostische criteria voor VOD

Fred Hutchinson Cancer Center Seattle, modified criteria	John Hopkins Oncology Center Baltimore
Twee van de volgende criteria voor dag 20 post-transplant a) Hyperbilirubinemie (bili > 2 mg/dl) b) pijnlijke hepatomegalie c) ascites of een gewichtstoename > 2% van het basisgewicht	Start voor dag 21 post-transplant van a) hyperbilirubinemie (bili > 2 mg/dl) b) en ten minste 2 van de volgende criteria - hepatomegalie - ascites - gewichtstoename (> 5% van het basisgewicht)

4.2. Indicatie voor VOD-profylaxe

- patiënten die hertransplantatie ondergaan (bvb. Allo post auto
- voorafbestaand leverlijden (o.a. hepatitis) of leverfunctiestoornissen
- conditionering met busulfan-bevattende schema's (?)
- abdominale bestraling in de voorgeschiedenis

4.3. VOD profylaxe

- laag moleculair gewicht heparines: clexane 40 mg sc./dag
- heparine 100 U/kg/24 uur continu infuus (tegenstrijdige literatuurbevindingen)
- prostaglandine E1: prostin 500 µg in continu infuus (efficiëntie niet bewezen en toxisch)
- ursodeoxycholzuur 750 mg per dag po. (efficiëntie niet bewezen en patiënt-onvriendelijk)
- vermijdt paracetamol/hoge dosis immunoglobulines/N-rijke parenterale voeding.

4.4. Behandeling van VOD

- bijhouden vochtbalans; vochtrestrictie; monitoren nierfunctie en leverfunctie dagelijks; bepalen stollingsparameters en plasminogeen
- diuretica bij extracellulaire volumebelasting
- potentieel nefro-en hepatotoxische medicatie vermijden/stoppen
- evacuerende puncties (ascites of pleura)
- bloeddrukondersteuning
- koortswering (risicofactor) en adequate infectiebehandeling
- **recombinant tissue plasminogeen activator (rh-tPA):**
gedurende 4 dagen 50 mg (0.7 mg/kg/dosis) 1 maal per dag over 30 minuten (mag via perifeer infuus)
- low-dose heparine 100-150 U/kg/dag continu infuus (APTT rond 50 houden gedurende 10 dagen)
trombocytengetal > 30.000 per ml houden
contra-indicaties: reeds bloeding aanwezig, refractair zijn aan plaatjestransfusie of CZS-localisaties (infectieus of maligniteit) of reeds multi-orgaan falen.
- **defibrotide:**
startdosis: 10 mg/kg/dag in 4 giften, op te drijven naar max. 60 mg/kg/dag
voorlopig nog steeds compassionate use (via JM)
- alternatieven zonder bewezen efficiëntie:
TIPPS
Levertransplantatie?

5. Routine follow-up bij bm/sc transplant patiënten (onafhankelijk van ziekteherevaluatie)

Algemene richtlijnen

- Geen overmatige UV expositie (zonnebaden)
- Zelfcontrole op huidtumoren/mammatumoren
- Advies gericht op risicofactoren hart/ vaatziekten, rookstop en overmatig alcoholgebruik (slokdarmCa): éénmalig lipidenprofiel bepalen
- Hygiënische voeding thuis (ev. diëtiste inschakelen)
- Advies rond openbaar vervoer, vrijetijdsbesteding, etc.
- Inschakelen sociale dienst/ psychologe

Specifiek

5.1. Tot dag + 90 (1e tot 3e maand)

Frequentie	Parameter	Full Allo Tx	Auto Tx	Mini Allo
Telkens				
	Cofo + reticulocyten	X	X	
	Creat –iono- alk. fosf.- GOT-GPT-Bili-LDH-GT-TE en albumine	X	X	
	Snelle CMV kweek urine, keel en DNA in bloed bij positieve donor en/of patiënt	X		
	Galactomannanbepaling	X		

	Cyclosporine- of tacrolimusspiegel	X		
	Bloeddrukmeeting	X		
	GVHD score	X		
Wekelijks				
	Noteren karnofsky score en gewicht	X	X	
	haptoglobine, fragmentocyten, stolling	X		
	immuunglobulines 0.4 g/kg	X		
	PCR voor toxo bij seropositieve patiënten	X		
Maandelijks				
	Chimerismetesten:	X		
	follow-up van cytogenetische afwijkingen	X	X	
	pentamidine aerosol 300 mg (indien geen co-trimoxazole)	X		
	Bij myelomen: Zometa 4mg.	X	X	

5.2. Vanaf dag + 90

Frequentie	Parameter	Allo Tx	Auto Tx	Mini Allo
Telkens	Cofo + reticulo's	X	X	
	Creat –iono- alk. fosf.- GOT-GPT-Bili-LDH-GT-TE en albumine	X	X	
	Galactomannan (zolang als immuunsuppressie)	X		
	Cyclosporine- of tacrolimusspiegel	X		
Wekelijks				
	Immuunglobulines 0.4 g/kg tot 6 maanden	X		
	PCR voor toxo bij seropositieve patiënten tot 6 maanden	X		
	Snelle CMV kweek urine, keel en bloed bij positieve donor en/of patiënt tot 6 maanden	X		
Maandelijks				
	Immuunglobulines 0.4 g/kg van 6 tot 12 maanden, eventueel langer bij cGVHD	X		
	Pentamidine aerosol tot min 1 jaar na TBI	X	X	
	Bij myelomen/osteoporose: aredia 90 mg iv.	X	X	

Na 3 maanden	Volledige bloedgroepbepaling	X		
3-maandelijks				
	Chimerisme-testen	X		
	Follow-up van cytogenetische afwijkingen	X	X	
	Immuno-monitoring: T-, B-, en NK-cellen	X	X	
	IgA, IgM, IgG	X	X	
Na 6 maanden				
	Auto-antistoffen (ANF, anti-mitochondriale, etc)	X		
Jaarlijks				
	Indien TBI: vrij T4, TSH	X	X	
	Rx longen face en profiel (ev.mammografie)	X	X	
Laattijdig				
	Hartfunctie en longfunctie (+/- om 5 jaar)	X	X	
	Vaccinaties (zie 'supportieve zorgen)	X	X	
	Botdensitometrie (BMC)/aseptische necrose	X	(x)	
	Hormonale status (incl. sexhormonen)	X		
	Oestrogeensubstitutie via gynecologie	X	X	
	Oogarts (catarract na TBI)	X	X	