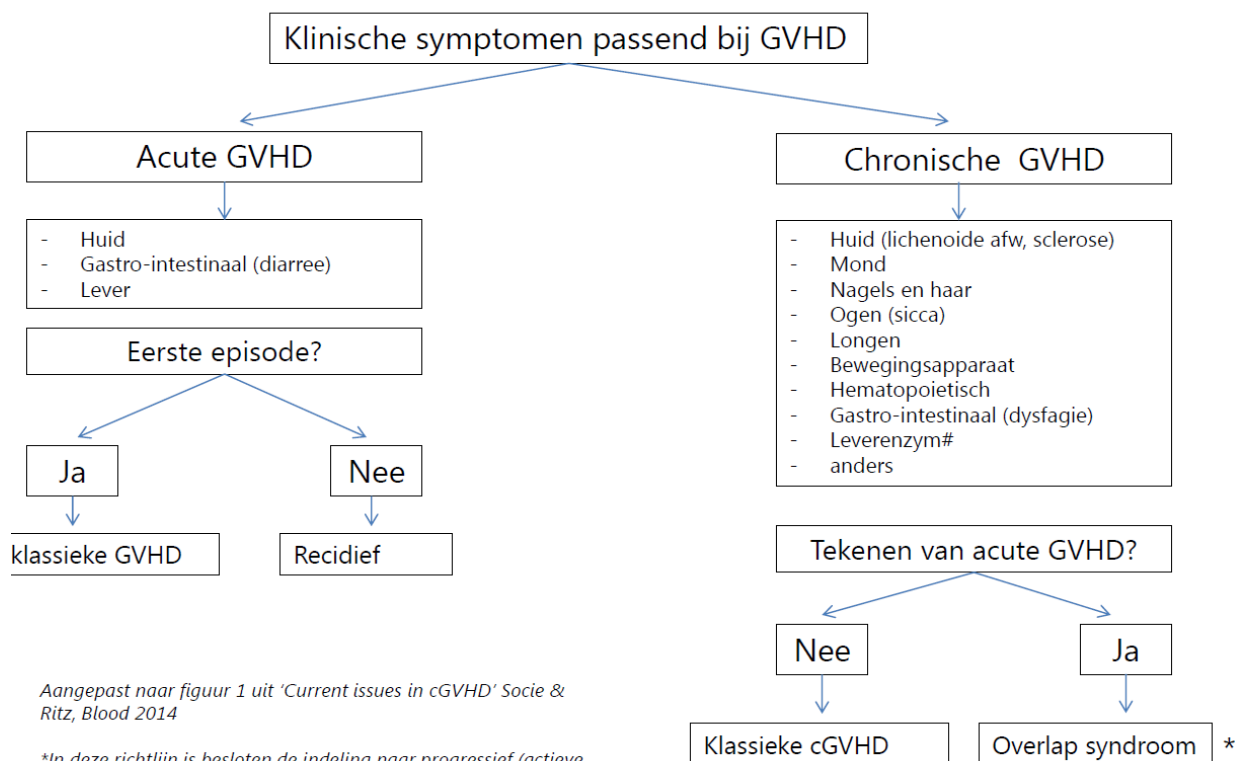


HOVON behandelrichtlijn GvHD

Datum huidige versie:
02-02-2018 (versie 1.3)

Auteurs, namens de HOVON SCT-werkgroep:

L.E. van der Wagen, C.N. de Jong, R. Oostvogels, S.S. Zeerleder, J.H.F. Falkenburg, M.R. de Groot, M. van Gelder, N.P.M. Schaap, E. Meijer, A.E.C. Broers, J.H.E. Kuball, J.J. Cornelissen



Aangepast naar figuur 1 uit 'Current issues in cGVHD' Socie & Ritz, Blood 2014

**In deze richtlijn is besloten de indeling naar progressief (actieve of acute GVHD overgaand in cGVHD), quiescent (cGVHD gevolgd op eerdere episode van aGVHD) en de novo cGVHD achterwege te laten.*

Acute GvHD

Acute GVHD kan ontstaan zowel bij patiënten die na hun SCT profylactisch immunosuppressiva gebruiken, alsook bij patiënten die na hun SCT geen immunosuppressiva (meer) gebruiken. Acute GVHD presenteert zich klassiek in de eerste maanden na allogene SCT en uit zich in één of meer van de volgende drie orgaansystemen: huid, lever en tractus digestivus. Waar mogelijk dient de diagnose middels histologie bevestigd te worden. De mate van orgaanbetrokkenheid wordt gestadieerd en de ernst van de GVHD wordt gegradeerd volgens de Glucksbergcriteria [1], zie Tabel 1 en 2.

De hoeksteen van de behandeling van acute GVHD is hoge dosis prednisolon. Veelal wordt prednisolon met een tweede immunosuppressivum gecombineerd.

Stadiëring en gradering, volgens Glucksberg criteria

| Stadium | Huid | Lever | Darm |
|---------|---|------------------------------|--|
| 0 | Geen rash | Bilirubine <33 µmol/l | <500 mg/dag of misselijkheid |
| 1 | Maculopapulaire rash < 25% totale huid oppervlak | Bilirubine 34-50 µmol/l | 500 - 999 ml/dag |
| 2 | Maculopapulaire rash 25-50% totale huid oppervlak | Bilirubine 51-102 µmol/l | 1000 - 1499 ml/dag |
| 3 | Maculopapulaire rash >50% totale huid oppervlak | Bilirubine 103-254 µmol/l | 1500 - 1999 ml/dag |
| 4 | Gegeneraliseerde erythrodermie + bullae (evt. desquamatie) | Bilirubine > 255 µmol/l | > 2000 ml/dag; of ernstige buikpijn met of zonder ileus |

Tabel 1

| Graad | Huid | Lever | Darm |
|-------|---------------------|-----------------------|-------------|
| I | stadium 1-2 | stadium 0 | stadium 0 |
| II | stadium 3 <i>of</i> | stadium 1 <i>of</i> | stadium 1 |
| III | - | stadium 2-3 <i>of</i> | stadium 2-4 |
| IV | stadium 4 <i>of</i> | stadium 4 | - |

Tabel 2

Behandeling bij ontstaan acute GvHD onder immuunsuppressie

Behandeling graad I

- Continueren lopende immunosuppressiva, evt. hervatten reeds gestaakte ciclosporine
- Topicale steroïden, bijv. triamcinolon 0.1% (klasse 2) of mometason 0.1% (klasse 3) crème

NB: in geval van graad I acute GVHD met meerdere risicofactoren (≥ 3), dan valt pre-emptieve behandeling als graad II met prednison 1 mg/kg/dag te overwegen, waarbij de volgende **risicofactoren** in aanmerking worden genomen (SORT level C):

- Donor = MUD
- MUD met een minder dan 10/10 HLA match
- Vrouwelijke donor voor een mannelijke patiënt
- GVHD profylaxe met alleen ciclo/MMF
- Hoog CD3 getal bij infusie ($> 250 \times 10^6$ /kg)
- Optreden van GVHD vroeg na transplantatie; vóór herstel van neutrofielen $> 1.0 \times 10^9$ /l
- Subtherapeutische ciclosporine spiegels na transplantatie; < 150 µg/l op 2 opeenvolgende metingen

Behandeling graad II

Hoewel er in de formele gradering geen onderscheid wordt gemaakt, wordt er in de dagelijkse praktijk soms voor gekozen om graad II te splitsen in graad IIa (stadium 1 van de darm i.c.m. lever stadium 0 en huid stadium 0-2) en graad IIb (huid stadium 3 of lever stadium 1 i.c.m. darm stadium 0-1).

Bij graad IIa zou kunnen worden volstaan met:

- Start prednison 1 mg/kg/dag ([2] SORT level C), naast de lopende immuunsuppressiva. Geen indicatie voor triple immuunsuppressieve therapie.

Bij graad IIb:

- start prednison 2 mg/kg/dag + calcineurineremmer op therapeutische spiegel
OF
- zo mogelijk inclusie in studie (HOVON 112; http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/sct.html?action=showstudie&studie_id=96&categorie_id=11)

Behandeling graad III-IV

- start prednison 2 mg/kg/dag ([3] SORT level B) + calcineurineremmer op therapeutische spiegel
OF
- zo mogelijk inclusie in studie (HOVON 112; http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/sct.html?action=showstudie&studie_id=96&categorie_id=11)

NB 1: Bij patiënten met relatieve contra-indicatie voor hoge dosis steroïden, zoals bij concomitante infecties, kan worden overwogen met de helft van de bovenbeschreven doses steroïden te starten. In een gerandomiseerde studie leek lager gedoseerd starten geen negatieve invloed te hebben op overleving, maar bij de ernstigere aGvHD was in dat geval wel vaker additionele immuunsuppressie nodig [4].

NB 2: Buiten studieverband is er op basis van de huidige literatuur geen indicatie voor triple therapie in de eerstelijnsbehandeling van acute GVHD, hetgeen betekent dat myfortic of MMF wordt gestaakt indien dit nog als profylaxe werd toegepast.

Behandeling bij ontstaan acute GvHD zonder immuunsuppressie

Wanneer acute GvHD optreedt onder immuunsuppressie is dit doorgaans een ongewenst effect en wordt er ingegrepen zoals boven beschreven. Er zijn ook situaties waarin alloreactiviteit is gewenst en er geen

immunosuppressie wordt gegeven, zoals bijvoorbeeld bij therapeutische donorlymfocyteninfusie (DLI)¹. In dat geval kan men gedurende enige tijd enige mate van GVHD toestaan alvorens die volledig te behandelen en kan men een getrapt starten van de GVHD-behandeling overwegen. De in deze alinea genoemde tijdsintervallen zijn slechts indicatief. In de overweging dienen onder andere te worden meegenomen: de ernst van de GVHD, de aangedane organen, de snelheid van progressie van de GVHD en het doel dat de alloreactiviteit moet dienen.

Behandeling graad I:

- Triamcinolon 0.1% 1-2 dd, bij onvoldoende effect clobetasol 0.05% (Dermovate), eventueel prednisolon 30-60 mg 1dd p.o.

Behandeling graad II:

- Prednisolon 1 dd 1 mg/kg. Indien snelle respons van GVHD en tapering van prednisolon snel mogelijk is, geen ciclosporine bijgeven. Indien na 7-10 dagen geen effect van hoge dosis prednison: ciclosporine 2 dd 1.5 mg/kg i.v. toevoegen en prednisolon afbouwen (bij nierproblemen mycofenolaat mofetil 2 dd 15 mg/kg p.o. of i.v.)

Behandeling graad III-IV:

- Prednisolon 2 dd 1 mg/kg i.v. Indien snelle respons van GVHD en tapering van prednisolon snel mogelijk is, geen ciclosporine bijgeven. Indien na 7-10 dagen geen effect van hoge dosis prednison: ciclosporine 2 dd 1.5 mg/kg i.v. toevoegen (bij nierproblemen mycofenolaat mofetil 2 dd 15 mg/kg p.o. of i.v.)

Definitie refractaire acute GvHD

Er kan op grond van de literatuur geen sluitende definitie gegeven worden van steroïd-refractoriteit. Bij het besluit om over te gaan tot een volgende lijn van therapie dienen tenminste de volgende aspecten overwogen te worden:

- welke organen zijn betrokken: huid (minder bedreigend) versus lever versus darm (potentieel levensbedreigend)
- de ernst van de GvHD-verschijnselen
- de mate van gebrek aan respons (blijven steken in partiële respons versus fulminante progressie)
- de in- en exclusiecriteria van klinische studies voor deze patiëntengroep

NB: indien sprake is van recidief of progressie GvHD tijdens of na het afbouwen van de eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden en een calcineurineremmer, dan wordt dit niet als refractaire ziekte beschouwd. De eerstelijnsbehandeling dient dan opnieuw volgens het protocol gevolgd te worden.

¹ Een infusie van donor T-cellen om extra immuuntherapeutisch effect te bewerkstelligen, bijvoorbeeld wegens recidief ziekte of gemengd chimerisme met hoge kans op ziekterecidief.

Behandeling refractaire acute GvHD

- bij voorkeur behandeling in studieverband:
 - o HOVON 113 (http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/sct.html?action=showstudie&studie_id=97&categorie_id=11)
 - o JAK-2 inhibitor studies (nog te openen)
- indien geen lopende studie of geen inclusie mogelijk dan gelden MSC, ATG, MMF of ruxolitinib als meest aangewezen behandelmogelijkheden, waarbij de werkgroep vooralsnog geen voorkeur uit kan spreken op basis van de huidige beschikbare literatuur.

| Behandeling | dosering | % respons | overleving | SORT level | Referenties |
|--|---|--|--------------------------|------------|-------------|
| MSC | 1-2 x 10 ⁶ cellen/kg op dag 1, dag 8, (dag 22) | 72% overall respons (39% complete respons) | 50% (6 mnd) | B | [5] |
| | | 50% complete respons | 44% (1 jaar) | B | [6] |
| ATG (ATGAM, paard) | zesmaal om de dag 30 mg/kg/dag of 12 dagen 15 mg/kg/dag | 57% | 45% (6 mnd) | B | [7]* |
| ATG (Thymoglobuline, konijn) | 5 achtereenvolgende dagen 3mg/kg/dag | 56% | 55% (6 mnd) | B | [8]** |
| MMF | 2dd 20mg/kg | 60% (CR op dag 28) | 64% (9 mnd) | B | [9] |
| | | 55% | 30% (2 jaar) | C | [10] |
| Etanercept | 2x per week 25 mg sc. gedurende maximaal 8 weken | 46% | Niet afdoende beschreven | C | [11, 12] |
| Ruxolitinib | start 2 dd 5 mg p.o., indien geen toxiciteit ≥ graad 2 na 3 dagen verhogen naar 2 dd 10 mg p.o. | 82% | 79% (6 mnd) | C | [13, 14] |
| Psoraleen-UV-A-bestraling (PUVA) bij geïsoleerde GVHD van de | Via dermatoloog | x | X | C | [15] |

| | | | | | |
|-------------------|------------------------|------------|---------------------------------|----------|-------------|
| huid | | | | | |
| Infliximab | 1x/week 10mg/kg | 59% | Niet afdoende beschreven | C | [16] |

** Konijn-ATG gecombineerd met methylprednisolon niet beter dan methylprednisolon alleen.

*Enkele oudere, retrospectieve studies met slechtere respons en overlevingsdata buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3

Ondersteunende therapie

Het gebruik van immuunsuppressiva verhoogt het risico op infecties en virusreactivaties. Overweeg profylaxe tegen bacteriële, virale, fungale en protozoale infecties middels:

- Cotrimoxazol 1dd 480mg
- Valaciclovir 2dd 500mg
- Voriconazol 2dd 200mg

Controleer regelmatig EBV- en CMV-PCR bij patiënten met risico op reactivatie, volgens lokaal protocol.

Met de cumulatieve dosis steroïden neemt het risico op osteoporose toe. Er dient te worden stilgestaan bij profylaxe middels bijvoorbeeld:

- Alendroninezuur 1x/week 70mg (of equivalent)
- Calcium- en vitamine D-suppletie

Appendix A Responscriteria aGvHD

- Complete respons: herstel van aGvHD naar graad 0
- Partiële respons: verbetering* van ≥ 1 orgaan en geen progressie van andere organen
- Mixed respons: verbetering* van ≥ 1 orgaan en progressie** in ≥ 1 orgaan
- Stabiele ziekte: geen significante verandering in één van de organen
- Progressieve ziekte: progressie** in ≥ 1 orgaan zonder verbetering in andere organen

* Verbetering = vermindering van ≥ 1 stadium *of* afname van 20% van een symptoom

** Progressie = toename van ≥ 1 stadium in ≥ 1 orgaan

Appendix B Afbouwen prednison (SORT level C)[17, 18]

- Start afbouwen bij bereiken partiële / complete respons. Het afbouwen kan alleen gecontinueerd worden bij behoud van een goede respons!
- Stap 1: 50% dosisreductie
Stap 2: Vervolgens afbouwen met 20 mg per week tot een dosering van 40 mg/dag.
Stap 3: Vervolgens afbouwen met 10 mg per week tot een dosering van 20 mg/dag.
Stap 4: Vervolgens wordt verder afgebouwd met 5 mg/week.

Chronische GVHD

Diagnose en ernst

Diagnose van chronische GVHD wordt gesteld o.b.v. de NIH criteria [19]. De diagnose wordt gesteld o.b.v. tenminste 1 diagnostisch criterium (tabel 3) of tenminste 1 'distinctive' criterium (tabel 3) met daarbij een biopsie danwel specifieke functietest (bijv. longfunctie, Schirmertest) en evaluatie door een specialist welke chronische GVHD aantoont in hetzelfde, danwel een ander orgaan. Infecties en andere aandoeningen welke de symptomen van chronische GVHD ook kunnen geven, kunnen derhalve de diagnostiek bemoeilijken en moeten worden uitgesloten.

| Orgaan of lokalisatie | Diagnostisch (Voldoende om de diagnose cGVHD te stellen) | Karakteristiek ¹ (Passend bij cGVHD, maar onvoldoende om de diagnose te mogen stellen) | Andere verschijnselen of onclassificeerbare entiteiten ² | Algemeen (Passend bij acute en chronische GVHD) ³ |
|--------------------------------|---|--|---|--|
| Huid | Poikiloderma Lichen planus-achtige kenmerken Sclerotische kenmerken Morphea-achtige kenmerken Lichen sclerosus-achtige kenmerken | Depigmentatie Papulosquameuze laesies | Dis-/anhydrose Ichthyose Keratosis pilaris Hypopigmentatie Hyperpigmentatie | Erytheem Maculopapuleuze rash Pruritus |
| Nagels | | Dystrofie Longitudinale lijnvorming, splitten of broosheid Onycholyse Pterygium unguis Verlies van nagels (meestal symmetrisch; waarbij alle nagels zijn aangedaan) | | |
| Hoofdhuid en lichaamsbehaaring | | Spontane ontwikkeling van littekenweefsel of alopecia van de hoofdhuid (na herstel van chemotherapie) Verlies van lichaamsbehaaring | Dunner wordend hoofdhaar, meestal ongelijk verdeeld, met vergroving van het haar (niet verklaard door endocriene of andere oorzaak) Premature vergrijzing van het haar | |
| Mond | Lichen planus-achtige kenmerken | Xerostomie Mucocele Mucosale atrofie Ulcera Pseudomembranen | | Gingivitis Mucositis Erytheem Pijn |
| Ogen | | Nieuw ontstane droogheid, zanderigheid of pijnlijkheid van de ogen Cicatriciale conjunctivitis Keratoconjunctivitis sicca Confluerende gebieden van punctaat keratopathie | Fotofobie Periorbitale hyperpigmentatie Blefaritis (erytheem van de oogleden met oedeem) | |
| Genitalia | Lichen planus-achtige kenmerken Lichen sclerosus-achtige kenmerken Vrouwen: vaginale verlittekening of clitorale/labiale verkleving Mannen: Phimosis of urethrale/meatus verlittekening of | Erosies Fissuren Ulcera | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|--|--|---|
| | stenose | | | |
| Tractus digestivus | Oesophagusweb Stricturen of stenose in het bovenste 2/3 deel van de oesophagus | | Exocriene pancreasinsufficiëntie | Anorexie Misselijkheid Braken Diarree Gewichtsverlies <i>Failure to thrive</i> (kinderen) |
| Lever | | | | Totaal bilirubine, AF, ALAT >2 × boven de normaalwaarde |
| Luchtwegen | Bronchiolitis obliterans gediagnosticeerd middels longbiopsie BOS ⁴ | Air trapping en bronchiectasieën op CT- thorax | Cryptogene organiserende pneumonie Restrictieve longziekte | |
| Spieren, fascia, gewrichten | Fasciitis Stijfheid van gewrichten of contracturen secundair aan fasciitis of sclerose | Myositis of polymyositis ⁵ | Oedeem Spierkrampen Arthralgie of arthritis | |
| Hematopoietisch en immunologisch | | | Thrombocytopenie Eosinofilie Lymfopenie Hypo- of hypergammaglobulinemie Auto-antistofvorming (AIHA en ITP) | |
| Anders | | | Fenomeen van Raynaud Pericard- of pleuravocht Ascites Perifere neuropathie Nefrotisch syndroom Myasthenia gravis Cardiale geleidingsstoornis of cardiomyopathie | |

AF = alkalische fosfatase; ALAT, alanine aminotransferase; AIHA, autoimmuun hemolytische anemie; ITP, idiopathische thrombocytopenische purpura.

1 In alle gevallen dienen een infectie, medicamenteus effect, maligniteit of andere oorzaak te worden uitgesloten.

2 Kan worden beschouwd als passend bij cGVHD als de diagnose is bevestigd.

3 Algemeen wordt beschouwd als verschijnselen passend bij zowel acute als chronische GVHD.

4 BOS kan als een diagnostisch verschijnsel van cGVHD worden beschouwd mits er ook sprake is van een karakteristiek verschijnsel of symptoom in een ander orgaan.

5 De diagnose cGVHD kan alleen worden gesteld middels biopt.

Tabel 4 (vertaald vanuit [19])

cGVHD wordt ingedeeld naar ernst van de ziekte o.b.v. criteria opgesteld door de NIH diagnosis and staging working group [19], welke score formuleren volledig zijn opgenomen in Appendix C:

- Mild:
 - o 1 of 2 organen betrokken met score ≤ 1 EN
 - o long score 0
- Moderate
 - o 3 of meer organen aangedaan met score ≤ 1 OF
 - o Tenminste 1 orgaan (uitgezonderd longen) met een score 2 OF
 - o Long score 1
- Severe
 - o Tenminste 1 orgaan met score 3 OF
 - o Long score 2 of 3

Opmerkingen:

- De hoogste van de twee huid scores wordt gebruikt voor de totale score
- Bij het scoren van de long wordt de FEV1 gebruikt i.p.v. de klinische ernst van de symptomen
- Indien de volledige afwijking in een orgaan wordt veroorzaakt door een niet cGVHD ziekte, wordt de score van dit orgaan NIET meegenomen in de totale score
- Indien de afwijking in een orgaan multifactorieel bepaald is (GVHD + andere ziekte) wordt de score van dit orgaan WEL meegenomen in de totale score

De zogenaamde 'Seattle criteria' waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen limited en extensive disease worden niet meer gebruikt.

Behandeling

Systemische behandeling is geïndiceerd bij patiënten met moderate of severe cGVHD (NIH criteria). Bij milde cGVHD vaak genoeg aan topicale therapieën, deze behandelingen vallen buiten de scope van deze richtlijn. Wel is multidisciplinaire behandeling vaak noodzakelijk, waarbij de meest geconsulteerde specialismen de dermatologie, longgeneeskunde, oogheelkunde en gynaecologie zijn.

Eerste lijn :

- Prednison 0,5-1 mg/kg per dag, gevolgd door een afbouwschema met of zonder ciclosporine of tacrolimus. [20] [21]
- Medicatie kan gradueel worden afgebouwd zodra de cGVHD is hersteld [20].
 - o In het algemeen wordt prednison eerst afgebouwd vanwege toxiciteit op de lange termijn.

- Afbouwschema's kunnen verschillen maar zijn gebaseerd op het feit dat prednison gedoseerd wordt op de laagst mogelijke dosis waarbij de cGVHD nog onder controle is.

| Week | Dosis (mg/kg lichaamsgewicht) |
|------|---|
| 0 | 1,0 |
| 2 | 1,0 / 0,5* (starten 2 weken na objectiveerbare verbetering) |
| 4 | 1,0 / 0,25* |
| 6 | 1,0 / 0* (voortzetten totdat alle klinische symptomen zijn verdwenen) |
| 8 | 0,7 / 0* (starten na resolutie van alle klinische symptomen) |
| 10 | 0,55 / 0* |
| 12 | 0,45 / 0* |
| 14 | 0,35 / 0* |
| 16 | 0,25 / 0* |
| 18 | 0,20 / 0* |
| 20 | 0,15 / 0* |
| 22 | 0,10 / 0* |

* toediening om de dag.

Tabel 5 (Aangepast naar tabel 5 uit [20]). Mogelijk om persoonlijk behandelingschema op te stellen via https://hematologiegroningen.nl/protocollen/content/ib_tpchr.htm.

- Indien tijdens tapering weer exacerbatie van cGVHD, dan weer 2 levels omhoog

Alternatieve middelen:

Er is geen toegevoegde waarde voor azathioprine [22], thalidomide [23], mycofenolaat mofetil [24] of plaquenil in de eerste lijns behandeling van chronische GVHD (SORT level B). Toevoeging van ciclosporine aan prednison laat geen significant verbeterde overleving of kortere behandelduur zien [25]. Mogelijk is er wel sprake van een steroidsparend effect (SORT level B) waardoor deze combinatie wel wordt aangeraden.

Tweede lijn:

Patiënten komen in aanmerking voor tweedelijns behandeling indien er sprake is van [26]:

- Progressie ondanks behandeling met prednison 1mg/kg/dag gedurende minstens twee weken
- Stabiele ziekte ondanks behandeling met prednison >0,5mg/kg/dag gedurende minstens 1 maand
- Uitblijven van respons na 1 maand standaard behandeling
- Niet kunnen afbouwen van prednison <1mg/kg/dag twee maanden na starten
- Significante toxiciteit van de behandeling

Het bepalen van de respons dient zo mogelijk plaats te vinden volgens de NIH Consensus development project criteria voor klinische studies in cGVHD [27], zie ook appendix D. Hierbij is per orgaan aangegeven wat een complete respons, danwel partiele respons of progressie behelst.

Internationaal is er geen consensus over de optimale tweedelijns behandelstrategie. Keuzes voor behandelingen worden gemaakt o.b.v. ervaring, gebruiksgemak, risico op toxiciteit, lokale beschikbaarheid en kans op relapse van de primaire ziekte. Een overzicht van de beschikbare therapieën en mate van beschikbaar wetenschappelijk bewijs volgens de SORT criteria [28] staat gegeven in tabel 5, waarbij de werkgroep vooralsnog geen voorkeur uit kan spreken, dus de volgorde geen hiërarchie aangeeft.

| Behandeling | dosering | % respons | overleving | SORT level | Referenties |
|-----------------------------------|--|--|--------------------|-------------------|--------------------|
| Extracorporele fotofereze (ECP)*: | 12-24 weken | 64-70% (CR+PR) | 70-78% na 1 jaar | A | [29, 30] |
| Rituximab | 375mg/m ² iv 1x/week gedurende 4 weken | 27-66% (CR+PR) | 84% na 1 jaar | B | [31-33] |
| Imatinib | 100-200mg/dag | 30-79% (CR+PR, in ref 30 2%CR and 28% PR, in ref 31 37%CR and 42%PR) | 84% na 1,5 jaar | B | [33-36] |
| | | | | | |
| Rituximab + nilotinib | RTX 375mg/m ² iv 1x/week gedurende 4 weken met aansluitend nilotinib 2d200mg ged. 6 maanden | 71% (8% CR, 63% PR) | 96,5% na 1 jaar | B | [37] |
| MSC | 1-4 infusies van 0.6 x10 ⁶ cellen/kg/lichaamsgewicht | 74% (21%CR, 53%PR) | 78% na 2 jaar | B | [38] |
| Mycofenolaat mofetil | 2x/dag 1000mg (mediane dosis Onishi et al 1500mg/dag) | 7/11** en 6/23 (CR+PR) | onbekend | B | [39, 40] |
| Ruxolitinib | 2x/dag 5-10mg | 85% (7%CR, 78%PR) | 97.4% na 6 maanden | B | [14] |

| | | | | | |
|--------------|----------------------------|----------------------------|------------------|---|------|
| Ibrutinib | 1x/dag 420mg | 67% (21% CR, 45% PR) | onbekend | B | [41] |
| Methotrexaat | 7,5mg/m ² /week | 78% (50%CR, 28%PR) | 92% na 1 jaar | B | [42] |
| Bortezomib | Dosis escalatie schema | 5/10 ptn PR | onbekend | C | [43] |

*: In Nederland alleen mogelijk in VU MC Amsterdam; **: het is waarschijnlijk dat dit een groepseffect betreft van TKI's ; ***: slechts 1/11 patiënten had extensive cGVHD

Tabel 6

Hierbij moet worden aangemerkt dat behandeling van refractaire cGVHD patiënten het beste in studieverband kan plaats vinden. Op dit moment wordt de REACH-3 studie naar ruxolitinib geopend in het LUMC, Radboud MC, Erasmus MC en UMC Utrecht.

Ondersteunende therapie

Zie acute GVHD.

Appendix C

NIH score formulier chronische GVHD (vertaald van [19])

| | SCORE 0 | SCORE 1 | SCORE 2 | SCORE 3 |
|---|---|--|--|--|
| PERFORMANCE SCORE: | <input type="checkbox"/> Asymptomatisch en normaal functionerend (ECOG 0; KPS of LPS 100%) | <input type="checkbox"/> Symptomatisch, volledig ambulant, echter beperkt in zware fysieke handelingen (ECOG 1, KPS of LPS 80-90%) | <input type="checkbox"/> Symptomatisch, ambulant, in staat tot zelfzorg, >50% van wakkere tijd uit bed (ECOG 2, KPS of LPS 60-70%) | <input type="checkbox"/> Symptomatisch, hulpbehoevend bij zelfzorg, >50% of wakkere tijd in bed (ECOG 3-4, KPS of LPS <60%) |
| HUID¹ Gradering % lichaamsoppervlakte (BSA) GVHD verschijnselen die gegradeerd dienen te worden middels BSA: Vink aan: <input type="checkbox"/> Maculopapulaire rash/erytheem <input type="checkbox"/> Lichen planus-achtige kenmerken <input type="checkbox"/> Sclerotische kenmerken <input type="checkbox"/> Papulosquameuze laesies of ichthyose <input type="checkbox"/> Keratosis pilaris-achtig beeld | <input type="checkbox"/> Niet aangedaan | <input type="checkbox"/> 1-18% BSA | <input type="checkbox"/> 19-50% BSA | <input type="checkbox"/> >50% BSA |
| Gradering huidverschijnselen: | <input type="checkbox"/> Geen sclerotische verschijnselen | | <input type="checkbox"/> Oppervlakkige sclerotische verschijnselen (in staat tot oppakken huid) | Alle aanvinken die van toepassing zijn <input type="checkbox"/> Diepe sclerotische verschijnselen <input type="checkbox"/> Niet in staat oppakken huid <input type="checkbox"/> Verminderde mobiliteit <input type="checkbox"/> Ulceratie |
| Andere huidverschijnselen NIET gegradeerd middels BSA: Vink alle aan die van toepassing zijn: <input type="checkbox"/> Hyperpigmentatie <input type="checkbox"/> Hypopigmentatie <input type="checkbox"/> Poikiloderma <input type="checkbox"/> Ernstige of gegeneraliseerde pruritus <input type="checkbox"/> Haargroei aangedaan <input type="checkbox"/> Nagels aangedaan <input type="checkbox"/> Afwijking aanwezig maar volledig verklaard door NIET GVHD oorzaak, specificeer: | | | | |
| MOND Lichen planus achtige | <input type="checkbox"/> Geen symptomen | <input type="checkbox"/> Milde symptomen, met zichtbare | <input type="checkbox"/> Matige symptomen met | <input type="checkbox"/> Ernstige symptomen, met zichtbare |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| verschijnselen aanwezig: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee | afwijkingen, echter geen significante beperking van orale intake | zichtbare afwijkingen, met gedeeltelijke beperking van orale intake | afwijkingen, met forse beperking van orale intake | |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificeer | | | | |
| OGEN Keratoconjunctivitis sicca (KCS) bevestigd door oogarts: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee <input type="checkbox"/> Niet onderzocht | <input type="checkbox"/> Geen symptomen | <input type="checkbox"/> Milde droogheid ogen zonder invloed op ADL (≤ 3 x per dag bevochtigende oogdruppels noodzakelijk) | <input type="checkbox"/> Matige droogheid van de ogen met invloed op ADL (>3 x per dag bevochtigende oogdruppels noodzakelijk of traanbuisplugjes), ZONDER nieuwe visusstoornis ten gevolge van KCS | <input type="checkbox"/> Ernstige droogheid van de ogen met significante invloed op ADL (speciale bril of scleralenzen noodzakelijk om klachten te verminderen) OF niet in staat te werken door oogklachten OF visusstoornissen ten gevolge van KCS |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificeer | | | | |
| TRACTUS DIGESTIVUS Alle aanvinken die van toepassing zijn <input type="checkbox"/> Oesofagus strictuur <input type="checkbox"/> dysfagie <input type="checkbox"/> anorexie <input type="checkbox"/> nausea <input type="checkbox"/> vomitus <input type="checkbox"/> diarree <input type="checkbox"/> gewichtsverlies $\geq 5\%$ <input type="checkbox"/> Failure to thrive | <input type="checkbox"/> Geen symptomen | <input type="checkbox"/> Symptomen zonder significant gewichtsverlies ($<5\%$) ² | <input type="checkbox"/> Symptomen met mild tot matig gewichtsverlies (5-15%) of matige hoeveelheid diarree zonder invloed op ADL | <input type="checkbox"/> Symptomen met significant gewichtsverlies ($>15\%$), waarvoor bijvoeding noodzakelijk voor grootste deel dagelijkse calorieën OF oesophagusdilatatie OF ernstige hoeveelheid diarree met significante invloed op ADL |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificeer | | | | |
| LEVER | <input type="checkbox"/> Normaal totaal bilirubine en ALAT of AF < 3 x BNW | <input type="checkbox"/> Normaal totaal bilirubine met ALAT $\geq 3-5$ x BNW of AF ≥ 3 x BNW | <input type="checkbox"/> Verhoogd totaal bilirubine maar ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ of ALAT > 5 x BNW | <input type="checkbox"/> Verhoogd totaal bilirubine > 50 $\mu\text{mol/L}$ |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificeer | | | | |
| LONGEN³ Symptoom-score: | <input type="checkbox"/> Geen symptomen | <input type="checkbox"/> Milde symptomen (kortademigheid na het beklimmen van 1 trap) | <input type="checkbox"/> Matige symptomen (kortademigheid na lopen over gelijkvloerse ondergrond) | <input type="checkbox"/> Ernstige symptomen (kortademigheid in rust; zuurstoftherapie noodzakelijk) |
| Long-score: | <input type="checkbox"/> FEV1 $\geq 80\%$ | <input type="checkbox"/> FEV1 60-79% | <input type="checkbox"/> FEV1 40-59% | <input type="checkbox"/> FEV1 $\leq 39\%$ |
| Longfunctietesten: <input type="checkbox"/> niet uitgevoerd | | | | |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificeer | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| GEWRICHTEN EN FASCIA | <input type="checkbox"/> Geen symptomen | <input type="checkbox"/> Milde strakheid van armen of benen, normale of mild verminderde range of motion (ROM) EN geen invloed op ADL | <input type="checkbox"/> Strakheid van armen of benen OF gewrichtscontracturen, erytheem veroorzaakt door fasciitis, matig verminderde ROM EN milde tot matige invloed op ADL | <input type="checkbox"/> Contracturen MET significant verminderde ROM EN significante invloed op ADL (niet mogelijk om zelf veters te strikken, knoopjes los te maken etc.) |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificieer | | | | |
| GENITALIA | <input type="checkbox"/> Geen symptomen | <input type="checkbox"/> Milde klinische verschijnselen ⁴ en bij vrouwen zowel aan- als afwezigheid van discomfort bij gynaecologisch onderzoek | <input type="checkbox"/> Matige klinische verschijnselen en mogelijke aanwezigheid van discomfort bij gynaecologisch onderzoek | <input type="checkbox"/> Ernstige klinische verschijnselen met of zonder symptomen |
| <input type="checkbox"/> niet onderzocht Sexueel actief: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee | | | | |
| <input type="checkbox"/> Afw. aanwezig maar volledig verklaard door niet GVHD oorzaak, specificieer | | | | |
| Andere indicatoren, klinische manifestaties of complicaties gerelateerd aan cGVHD | | | | |
| (vink aan en geef een gradering naar gelang de ernst (0-3) gebaseerd op functionele beperking wanneer mogelijk (geen = 0, mild = 1, matig = 2, ernstig = 3)) | | | | |
| Ascites (serositis)___ | Pericardvocht___ | Pleuravocht___ | | |
| Myasthenia Gravis___ | Nefrotisch syndroom___ | Perifere neuropathie___ | | |
| Polymyositis___ | Gewichtsverlies > 5% ² zonder GI symptomen___ | Eosinofilie > 500µl___ | | |
| Thrombocyten <100,000/µl___ | | Anders___ | | |
| TOTALE ERNST GVHD (Naar mening van beoordelaar) | <input type="checkbox"/> Geen GVHD | <input type="checkbox"/> Milde GVHD | <input type="checkbox"/> Matige GVHD | <input type="checkbox"/> Ernstige GVHD |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; KPS, Karnofsky Performance Status; LPS, Lansky Performance Status; BSA, body surface area; ADL, algemene dagelijkse levensverrichtingen; AF, alkalische fosfatase; ALAT, alanine aminotransferase; BNW, boven de normaalwaarde

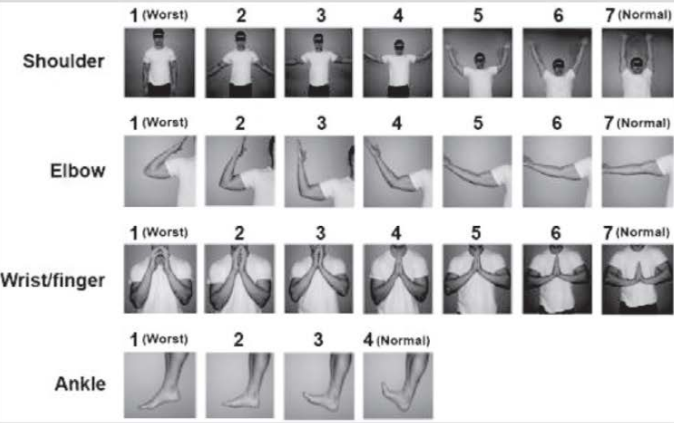
¹ Huidgradering dient zowel het percentage huidoppervlakte (BSA) dat is aangedaan als het type huidafwijking te beschrijven. Indien hiertussen een discrepantie bestaat OF indien er oppervlakkige sclerotische laesies aanwezig zijn (score 2), maar er sprake is van verminderde mobiliteit of ulceratie (score 3), dan dient de hoogste score te worden gebruikt in de definitieve gradering.

² Gewichtsverlies in 3 maanden.

³ Longgradering dient te worden uitgevoerd door middel van zowel de symptomen als de FEV1. FEV1 moet in de uiteindelijke score worden gebruikt indien er een discrepantie bestaat tussen symptomen en FEV1-waarden.

⁴ Uitgevoerd door specialist of speciaal opgeleide beoordelaar.

Photographic Range of Motion (P-ROM)



Appendix D

Overzichtstabel respons bepaling NIH Consensus Development project on criteria for clinical trials in cGVHD [27].

Response Determination for Chronic GVHD Clinical Trials based on Clinician Assessments

| Organ | Complete Response | Partial Response | Progression |
|-------------------|---|--|---|
| Skin | NIH Skin Score 0 after previous involvement | Decrease in NIH Skin Score by 1 or more points | Increase in NIH Skin Score by 1 or more points, except 0 to 1 |
| Eyes | NIH Eye Score 0 after previous involvement | Decrease in NIH Eye Score by 1 or more points | Increase in NIH Eye Score by 1 or more points, except 0 to 1 |
| Mouth | NIH Modified OMRS 0 after previous involvement | Decrease in NIH Modified OMRS of 2 or more points | Increase in NIH Modified OMRS of 2 or more points |
| Esophagus | NIH Esophagus Score 0 after previous involvement | Decrease in NIH Esophagus Score by 1 or more points | Increase in NIH Esophagus Score by 1 or more points, except 0 to 1 |
| Upper GI | NIH Upper GI Score 0 after previous involvement | Decrease in NIH Upper GI Score by 1 or more points | Increase in NIH Upper GI Score by 1 or more points, except 0 to 1 |
| Lower GI | NIH Lower GI Score 0 after previous involvement | Decrease in NIH Lower GI Score by 1 or more points | Increase in NIH Lower GI Score by 1 or more points, except from 0 to 1 |
| Liver | Normal ALT, alkaline phosphatase, and Total bilirubin after previous elevation of 1 or more | Decrease by 50% | Increase by 2 × ULN |
| Lungs | - Normal %FEV1 after previous involvement - If PFTs not available, NIH Lung Symptom Score 0 after previous involvement | - Increase by 10% predicted absolute value of %FEV1 - If PFTs not available, decrease in NIH Lung Symptom Score by 1 or more points | - Decrease by 10% predicted absolute value of %FEV1 - If PFTs not available, increase in NIH Lung Symptom Score by 1 or more points, except 0 to 1 |
| Joints and fascia | Both NIH Joint and Fascia Score 0 and P-ROM score 25 after previous involvement by at least 1 measure | Decrease in NIH Joint and Fascia Score by 1 or more points or increase in P-ROM score by 1 point for any site | Increase in NIH Joint and Fascia Score by 1 or more points or decrease in P-ROM score by 1 point for any site |
| Global | Clinician overall severity score 0 | Clinician overall severity score decreases by 2 or more points on a 0-10 scale | Clinician overall severity score increases by 2 or more points on a 0-10 scale |

ULN indicates upper limit of normal.

Referentias:

1. Przepiorka, D., et al., *1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading*. Bone Marrow Transplant, 1995. **15**(6): p. 825-8.
2. Mielcarek, M., et al., *Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2888-94.
3. Van Lint, M.T., et al., *Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation*. Blood, 1998. **92**(7): p. 2288-93.
4. Mielcarek, M., et al., *Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial*. Haematologica, 2015. **100**(6): p. 842-8.
5. Hashmi, S., et al., *Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis*. Lancet Haematol, 2016. **3**(1): p. e45-52.
6. Te Boome, L.C., et al., *Biomarker profiling of steroid-resistant acute GVHD in patients after infusion of mesenchymal stromal cells*. Leukemia, 2015. **29**(9): p. 1839-46.
7. Macmillan, M.L., et al., *A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease*. Blood, 2007. **109**(6): p. 2657-62.
8. Van Lint, M.T., et al., *Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin*. Blood, 2006. **107**(10): p. 4177-81.
9. Alousi, A.M., et al., *Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network*. Blood, 2009. **114**(3): p. 511-7.
10. Xhaard, A., et al., *Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(3): p. 406-13.
11. Busca, A., et al., *Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Am J Hematol, 2007. **82**(1): p. 45-52.
12. Park, J.H., et al., *Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Korean J Intern Med, 2014. **29**(5): p. 630-6.
13. Spoerl, S., et al., *Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease*. Blood, 2014. **123**(24): p. 3832-42.
14. Zeiser, R., et al., *Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey*. Leukemia, 2015. **29**(10): p. 2062-8.
15. Furlong, T., et al., *Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2002. **8**(4): p. 206-12.

16. Patriarca, F., et al., *Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease*. *Haematologica*, 2004. **89**(11): p. 1352-9.
17. Hings, I.M., et al., *Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial*. *Transplantation*, 1993. **56**(3): p. 577-80.
18. Martin, P.J., et al., *First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, 2012. **18**(8): p. 1150-1163.
19. Jagasia, M.H., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(3): p. 389-401 e1.
20. Flowers, M.E. and P.J. Martin, *How we treat chronic graft-versus-host disease*. *Blood*, 2015. **125**(4): p. 606-15.
21. Wolff, D., et al., *Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. **16**(12): p. 1611-28.
22. Sullivan, K.M., et al., *Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation*. *Blood*, 1988. **72**(2): p. 546-54.
23. Flowers, M.E. and P.J. Martin, *Evaluation of thalidomide for treatment or prevention of chronic graft-versus-host disease*. *Leuk Lymphoma*, 2003. **44**(7): p. 1141-6.
24. Martin, P.J., et al., *Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease*. *Blood*, 2009. **113**(21): p. 5074-82.
25. Koc, S., et al., *Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone*. *Blood*, 2002. **100**(1): p. 48-51.
26. Wolff, D., et al., *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(1): p. 1-17.
27. Lee, S.J., et al., *Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(6): p. 984-99.
28. Ebell, M.H., et al., *Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature*. *J Am Board Fam Pract*, 2004. **17**(1): p. 59-67.
29. Flowers, M.E., et al., *A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease*. *Blood*, 2008. **112**(7): p. 2667-74.
30. Abu-Dalle, I., et al., *Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(11): p. 1677-86.
31. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., *Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. **15**(9): p. 1005-13.

32. van, D.S., et al., *The immunological phenotype of rituximab-sensitive chronic graft-versus-host disease: a phase II study*. Haematologica, 2011. **96**(9): p. 1380-1384.
33. Arai, S., et al., *A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation*. Clin Cancer Res, 2015.
34. de Masson, A., et al., *Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD*. Blood, 2012. **120**(25): p. 5089-90.
35. Olivieri, A., et al., *Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features*. Blood, 2009. **114**(3): p. 709-718.
36. Magro, L., et al., *Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2009. **114**(3): p. 719-722.
37. Van der Wagen, L.E., Kuball, J.H.E., *Effective Treatment of Severe Chronic Graft Versus Host Disease With a Combination of B-cell Depletion and Tyrosine Kinase Inhibition* 2016.
38. Weng, J.Y., et al., *Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(12): p. 1732-40.
39. Onishi, C., et al., *A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease*. Int J Hematol, 2010. **91**(3): p. 464-70.
40. Furlong, T., et al., *Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2009. **44**(11): p. 739-48.
41. Miklos, D., et al., *Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy*. Blood, 2017. **130**(21): p. 2243-2250.
42. Nassar, A., et al., *Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. J Transplant, 2014. **2014**: p. 980301.
43. Pai, C.C., et al., *Treatment of chronic graft-versus-host disease with bortezomib*. Blood, 2014. **124**(10): p. 1677-88.