

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Centraal Bureau

p/a Juliana Kinderziekenhuis, postbus 60604

2506 LP 's-Gravenhage

telefoon: 070 - 65 79 30,

b.g.g. 070 - 92 44 91

Protocol ALL V

Bestuur:

H. Behrendt

K. Hählen

Dr. J. de Koning

J.A. Rammeloo

Dr. M.R.H. Stoppelman

Dr. G.A.M. de Vaan

M.J. van de Vooren

Dr. P.A. Voûte

J.A. de Vries

Dr. F.C. de Waal

Dr G.E. van Zanen

Centraal Bureau:

A. van der Does - van den Berg, directeur

Dr. E.R. van Wering, hoofd laboratorium

L.P. Colly, wetenschappelijk medewerker

E.C. Vissers - Praalder, analiste

C.T.M. Metz - van der Voort, secretaresse

A.W. Zondervan - Koster, secretaresse

INHOUDSOPGAVE

	bladzijde
1. Inleiding	1
2. Vraagstellingen	2
3. Criteria en definities	3
4. Onderzoek vóór behandeling	4
5. Behandeling + behandelingsschema	5 + 6a
6. Onderzoek van beenmerg en liquor tijdens de behandeling	7
7. Registratie	8
Bijlage I: Richtlijnen voor bloed- en beenmerguitstrijken	9
Bijlage II: Laboratoriumonderzoek	10
Bijlage III: Immunologisch onderzoek	11
Bijlage IV: Berekening lichaamsoppervlak	12
Bijlage V: Bijwerkingen cytostatica	13
Bijlage VI: Bestralingsveld CSZ-profylaxe	16
Bijlage VII: Criteria voor het schatten van het prestatievermogen	17
Bijlage VIII: Richtlijnen voor beleid en onder- steunende therapie	18
Literatuur	21

PROTOCOL ALL V

1. INLEIDING

Het protocol ALL V betreft onderzoek en behandeling van kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) zonder tekenen van verhoogd risico op het tijdstip van diagnose.

De in dit protocol geadviseerde behandelingswijzen bieden de mogelijkheid van een prospectief vergelijkend onderzoek naar de invloed van inductiebehandeling met 3 resp. 4 middelen. Dit in tegenstelling tot vorige onderzoeken en behandelingswijzen, waarbij de inductie met 2 middelen werd uitgevoerd.

Met de verzwaring van de inductietherapie wordt beoogd:

- a. verbetering van het tot nu toe bereikte remissiepercentage;
- b. verbetering van de handhaving van de complete remissie op lange termijn.

Doordat het vergelijkend onderzoek berust op de wijze van inductiebehandeling wordt de indeling van patiënten in de groepen A en B van het onderzoek ALL V verricht direct in aansluiting op aanmelding en bevestiging van de diagnose in het Centraal Bureau van de SNWLK.

De indeling van de patiënt die door het Centraal Bureau wordt opgegeven is direct bepalend voor het aantal middelen waarmee de inductiebehandeling dient te beginnen.

De wijze van centraal zenuwstelselprofylaxe is gelijk aan die van vorige behandelingswijzen.

De keuze van onderhoudsbehandeling berust op de eigen ervaring hiermee in de onderzoeken ALL II en ALL III in de groepen A (ALL II A = ALL III A).

De duur van de onderhoudsbehandeling is vastgesteld op 24 maanden na het bereiken en handhaven van de eerste complete remissie.

Voor vragen waarvoor in het protocol niet is voorzien, kan contact worden opgenomen met het Centraal Bureau.

2. VRAAGSTELLINGEN

De vraagstellingen van het vergelijkend onderzoek zijn:

- 2.1. Het remissiepercentage van inductiebehandeling met 3 resp. 4 middelen.
- 2.2. De invloed van inductiebehandeling met 3 resp. 4 middelen op de duur van de eerste remissie.
- 2.3. De prognostische betekenis van klinische bevindingen en resultaten van laboratoriumonderzoek.
- 2.4. Het 5-jaars overlevingspercentage van kinderen met ALL zonder verhoogd risico.
- 2.5. De frequentie van cerebro-meningeale leukemie na centraal zenuwstelselprofylaxe.
- 2.6. Registratie van complicaties tijdens en na staken van de behandeling.

3. CRITERIA EN DEFINITIES

3.1. Criteria voor selectie van patiënten

3.1.1. Cytologische diagnostiek

Kinderen lijdende aan ALL komen in aanmerking voor het vergelijkend onderzoek. Het type leukemie wordt centraal geklassificeerd volgens de criteria van de SNWLK (v.Wering e.a. 1979)

3.1.2. Kenmerken op het tijdstip van diagnose

Het onderzoek betreft kinderen met ALL zonder tekenen van verhoogd risico op het tijdstip van diagnose:

- leukocytenaantal $< 50.000/\text{mm}^3$ in het perifere bloed.
- afwezigheid van mediastinale verbreding.
- afwezigheid van initiële CZS-leukemie.

3.1.3. Leeftijd

Patiënten jonger dan 15 jaar kunnen in het onderzoek worden opgenomen.

3.1.4. Voorafgaande behandeling

Uitsluitend patiënten die niet met cytostatica zijn behandeld, komen in aanmerking voor het onderzoek. Corticosteroïden mogen niet langer dan 10 dagen van tevoren zijn toegediend.

3.2. Definities

3.2.1. Hematologische remissie

Onder hematologische remissie wordt verstaan de aanwezigheid van $< 5\%$ blasten per 200 kernhoudende beenmergcellen bij een overigens normale hemopoïese.

3.2.2. Complete remissie

Onder complete remissie wordt verstaan:

Hematologische remissie zonder aanwezigheid van cerebro-meningeale leukemie of leukemische infiltraten elders.

4. ONDERZOEK VÓÓR BEHANDELING

4.1. Beenmerg- en bloedonderzoek:

6 ongekleurde beenmerguitstrijken en 3 ongekleurde bloeditstrijken worden ten spoedigste gezonden naar het Centraal Bureau voor klassifikatie en registratie.

Voor richtlijnen ter vervaardiging van de preparaten:
zie bijlage I (blz. 9)

4.2. Hematologisch en klinisch-chemisch onderzoek

zie bijlage II (blz. 10)

4.3. Immunologisch onderzoek van membraankenmerken voor nadere identificatie van leukemische blasten:

zie bijlage III (blz. 11)

4.4. Röntgenonderzoek

Röntgenonderzoek van thorax, schedel, knieën, linkerhand en - pols, alsmede staand buikoverzicht en IVP.

4.5. Onderzoek naar antistoffen tegen varicellen en herpes zoster:

2 ml. serum wordt gezonden aan Dr. J. Huisman, afd. Infectieziekten GGD, Baan 170, Rotterdam, telefoon: 010 - 13 50 00, onder vermelding van naam, geslacht, geboortedatum van patiënt, afnamedatum en herkomst (SNWLK).

4.6. ECG

Aanbevolen wordt bij patiënten die behandeld worden met rubidomycine (groep B), voorafgaande aan iedere rubidomycine-injectie een ECG te vervaardigen.

NB. Een lumbaalpunctie bij diagnose is uitsluitend geïndiceerd indien op klinische gronden verdenking bestaat op de aanwezigheid van CZS-leukemie.

5. BEHANDELING

5.1. Inductiebehandeling

Ten aanzien van de inductiebehandeling worden de patiënten in groep A of groep B ingedeeld.

Groep A:

- Vincristine 2 mg/m^2 lich.oppervlak, 1x per week gedurende 6 weken (= 6 doses), intraveneus (maximaal 2,5 mg/keer).
- Prednison 40 mg/m^2 lich.oppervlak, per dag, gedurende 4 weken (= 28 dagen), oraal, verdeeld over 3 à 4 doses per 24 uur, waarna per 3 dagen telkens dosisvermindering tot de helft van de voorafgaande dosis, resp. 20, 10 en 5 mg/m^2 lich.oppervlak, per dag tot 0 (in totaal 10 dagen).
- Te beginnen in de 5de week, tegelijk met de 5de injectie vincristine: L-Asparaginase 200 E/kg/dag , gedurende 14 dagen, via intraveneus infuus, met een looptijd van anderhalf tot twee uur.

Vóór het begin van de kuur met L-asparaginase dient onderzoek te geschieden naar overgevoeligheid door middel van een huidtest (zie bijsluiter).

Groep B:

- Behandeling met vincristine, prednison en L-asparaginase als beschreven voor groep A.

Hieraan wordt toegevoegd:

- Rubidomycine 25 mg/m^2 lich.oppervlak, 1x per week, gedurende 4 weken (= 4 doses), intraveneus, op dezelfde dag als de eerste 4 vincristine injecties.

Wellicht ten overvloede zij erop gewezen dat reeds enkele druppels van de vincristine en de rubidomycine oplossing paravasaal ernstige necrose veroorzaakt.

6. ONDERZOEK VAN BEENMERG EN LIQUOR TIJDENS DE BEHANDELING

6.1. Tijdens inductiebehandeling:

- Beenmergonderzoek:

1) op de dag van de 5de vincristine-injectie;

2) op de laatste dag van de L-asparaginase toediening.

6 ongekleurde beenmerguitstrijken en 3 ongekleurde bloeditstrijken worden gezonden naar het Centraal Bureau.

- Diagnostisch liquoronderzoek in de 5de week na het begin van de inductiebehandeling, nadat bevestiging van hematologische remissie van het Centraal Bureau is ontvangen.

Zie bijlage II (blz. 10).

6.2. Tijdens CZS-profylaxe:

- Liquoronderzoek.

De 5 punties voor intrathecale methotrexaat-prednisolon-profylaxe worden tevens benut voor diagnostisch liquoronderzoek.

6.3. Tijdens onderhoudsbehandeling:

- Beenmerg- en liquoronderzoek: elke 14 weken.

Telkens worden 6 ongekleurde beenmerguitstrijken en 3 ongekleurde bloeditstrijken naar het Centraal Bureau ter beoordeling gezonden.

Opmerking:

Tussentijds beenmergonderzoek dient plaats te vinden indien verdenking op hematologisch recidief bestaat of indien cerebro-meningeale leukemie is vastgesteld, dan wel leukemische infiltraten elders in het lichaam zijn opgetreden.

Tussentijdse herhaling van het liquoronderzoek dient plaats te vinden bij verdenking op cerebro-meningeale complicaties en na geslaagde reïnductiebehandeling bij recidief.

7. REGISTRATIE

7.1. Bij diagnose

Gegevens van anamnese en eerste onderzoek worden vermeld op het A-(aanmeldings)formulier, dat met de preparaten van bloed en beenmerg naar het Centraal Bureau gezonden wordt.

7.2. Tijdens inductiebehandeling en tijdens CZS-profylaxe

De gegevens betreffende de inductiebehandeling en de CZS-profylaxe worden geregistreerd op de daartoe bestemde formulieren B₁ en B₂.

De gegevens betreffende de inductiebehandeling (periode: 0 - 6 weken na diagnose) worden vermeld op het formulier B₁ en tezamen met preparaten van bloed en beenmerg naar het Centraal Bureau gestuurd.

De gegevens betreffende de CZS-profylaxe en het begin van de onderhoudsbehandeling (periode: 6 - 12 weken na de diagnose) worden vermeld op het formulier B₂.

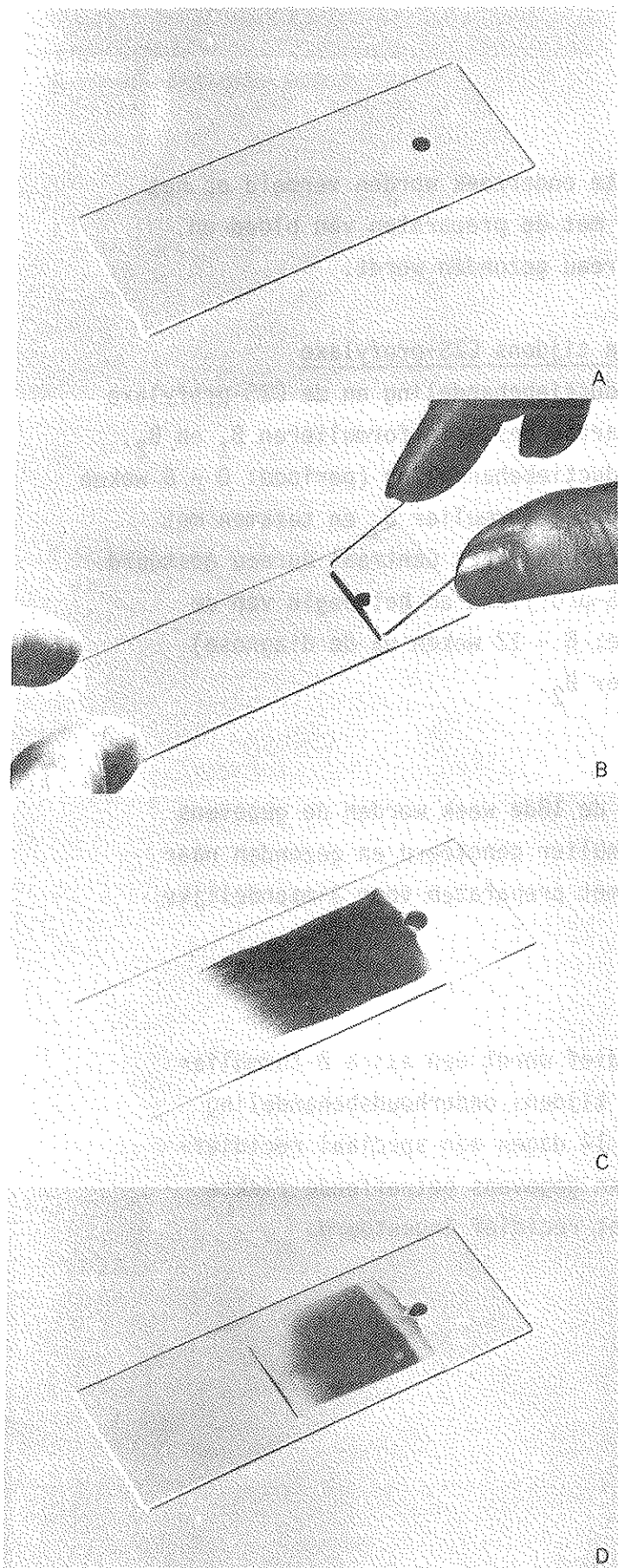
7.3. Tijdens onderhoudsbehandeling

Elke 14 weken, te beginnen in de 18de week worden de gegevens zoals aangegeven op het B-formulier genoteerd en gezonden naar het Centraal Bureau (tezamen met preparaten voor 3-maandelijks bloed- en beenmergonderzoek).

7.4. Bij recidief

Bij het optreden van een recidief wordt een extra B-formulier voor registratie van gegevens tijdens onderhoudsbehandeling ingestuurd. Daarna wordt elke 14 dagen een speciaal recidief-B-formulier ter registratie van gegevens betreffende ziekte en behandeling van kinderen met recidief ingestuurd.

Bijlage I: Richtlijnen voor bloed- en beenmerguitstrijken



Ter realisering van een gewenste uniformiteit van bloed- en beenmergpreparaten verzoekt het bestuur van de werkgroep aandacht voor de volgende richtlijnen voor bloed- en beenmerguitstrijken naast hetgeen in het Protocol staat vermeld:

- A. Het opbrengen van slechts een kleine druppel op het objektglas.
- B. Het uitstrijken met een glaasje dat smaller is dan het objektglas onder een hoek van 45° . Langzaam uitstrijken van de preparaten.
- C. Zodanig uitstrijken dat het einde van de film ongeveer halverwege het objektglas komt te liggen.

De volgende overwegingen gelden hierbij:

- ad 1. Pathologische cellen zijn vaak erg kwetsbaar en vallen spoedig uiteen bij snelle verplaatsing;
- ad 2. De hoeveelheid plasma dient gering te zijn. Indien het plasma meer dan enkele seconden nodig heeft om op te drogen gaan de cellen door osmotische invloeden schrompelen. Wanneer men het beenmerg eerst brengt op een horlogeglas waarop een zeer kleine mespunt EDTA-poeder is gestrooid en het daar voorzichtig roert met een glazen staaf met ronde knop kan de juiste hoeveelheid beenmerg met de knop worden overgetipt;
- ad 3. De cellen blijven al naar hun afmeting korter of langer onder de invloed van de capillaire werking in de hoek tussen objektglas en strijkend glas, de grote elementen het langst. Bij een te scherpe hoek hopen zij zich op in de uitlopers en langs de randen van het uitstrijkje. Deze moeten dus steeds overzichtelijk zijn.

Men gebruike een geslepen dekglasje van een telkamer of een geslepen objektglas, waarvan aan één der korte zijden de hoeken even zijn afgebroken.

Bijlage II: Laboratoriumonderzoek

Hematologisch onderzoek van perifeer bloed

- Hemoglobine, hematocriet, aantal erythrocyten, reticulocyten (‰).
- Leukocytenaantal en differentiatie.
- Thrombocytenaantal.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten

Serum chemie

- Leverfuncties: SGOT, SGPT, LDH.
Totaal eiwitgehalte en -spectrum.
- Nierfunctie: Kreatinine, ureum.
- Urinezuur.
- Immuunglobulinen.
- Electrolyten.
- Glucose.

Onderzoek van liquor cerebrospinalis

- Drukmeting.
- Aantal cellen.
- Cytologische beoordeling na afdraaien in celcentrifuge.
- Eiwit.
- Glucose
- Bacteriologisch onderzoek.

Bijlage III: Immunologisch onderzoek

Immunologisch onderzoek voor nadere identificatie van leukemische blasten. Bloed en beenmerg worden steriel afgenomen en verstuurd naar het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam in een speciaal "leukemie-blok".

Vooraf, ook in de weekends en op feestdagen, dient contact te worden opgenomen met de dienstdoende onderzoeker op het CLB.

telefoon: 020 - 512 31 10, of

020 - 512 33 10

b.g.g. 020 - 512 92 22, sein 1132 of 1134.

De verzending geschiedt op maandag t/m vrijdag bij voorkeur in de ochtenduren per treinexpres, na aflevering aan het station en invulling van de z.g. gele kaart (treinexpres dagnet regeling), kosten $\pm$ f 20,-. Deze kosten worden na inzending van het deklaratieformulier, bijgesloten in het "leukemie-blok", door het CLB geretourneerd.

De aankomsttijd van het verzonden materiaal op het Centraal Station te Amsterdam moet worden opgegeven aan de dienstdoende onderzoeker van het CLB.

Tijdens de weekends en op feestdagen zullen nadere instructies voor verzending worden gegeven door de dienstdoende onderzoeker van het CLB.

De inhoud van het "leukemie-blok" is:

1. EDTA-cupje voor restant beenmergpunktaat dat niet nodig is voor beenmergmorfologie.
2. Buis met heparine voor de opvang van 1 - 3 ml. beenmerg.
3. Twee buizen met heparine voor de opvang van 10 - 20 ml. bloed.
4. Inzendingsformulier.
5. Voucher voor verzendkosten.

Bijlage IV: Berekening lichaamsoppervlak

TABLE 2.—Surface area (m²) as a function of height (cm) and weight (kg)

Height (cm)	Weight (kg)																								
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	48	52	56	60
50	0.25	0.31	0.36	0.40	0.44	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.73	0.75	0.78	0.80	0.82	0.83	0.85	0.90	0.94	0.97	1.01
55	0.26	0.32	0.37	0.42	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.74	0.76	0.78	0.81	0.83	0.85	0.90	0.94	0.98	1.01	1.05	
60	0.27	0.33	0.39	0.43	0.48	0.52	0.55	0.59	0.62	0.65	0.68	0.71	0.74	0.76	0.79	0.81	0.84	0.86	0.88	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	
65	0.28	0.34	0.40	0.45	0.50	0.53	0.57	0.61	0.64	0.67	0.70	0.73	0.76	0.79	0.82	0.84	0.87	0.89	0.91	0.96	1.00	1.05	1.09	1.13	
70	0.29	0.36	0.41	0.46	0.51	0.55	0.59	0.63	0.66	0.69	0.73	0.76	0.79	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.94	0.99	1.04	1.08	1.12	1.16	
75	0.30	0.37	0.42	0.48	0.52	0.57	0.61	0.64	0.68	0.71	0.75	0.78	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.95	0.97	1.02	1.07	1.11	1.16	1.20	
80	0.31	0.38	0.44	0.49	0.54	0.58	0.62	0.66	0.70	0.73	0.77	0.80	0.83	0.86	0.89	0.92	0.95	0.97	1.00	1.05	1.10	1.14	1.19	1.23	
85	0.31	0.39	0.45	0.50	0.55	0.60	0.64	0.68	0.72	0.75	0.79	0.82	0.85	0.88	0.91	0.94	0.97	1.00	1.02	1.08	1.13	1.17	1.22	1.26	
90	0.32	0.40	0.46	0.51	0.56	0.61	0.65	0.70	0.73	0.77	0.81	0.84	0.87	0.91	0.94	0.97	0.99	1.02	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25	1.29	
95	0.33	0.40	0.47	0.53	0.58	0.63	0.67	0.71	0.75	0.79	0.83	0.86	0.89	0.93	0.96	0.99	1.02	1.05	1.07	1.13	1.18	1.23	1.28	1.32	
100	1.12	1.14	1.16	1.18	1.20	1.22	1.24	1.26	1.28	1.30	1.32	1.34	1.36	1.38	1.40	1.42	1.44	1.48	1.52	1.56	1.60	1.64	1.68	1.72	
105	0.59	0.64	0.68	0.73	0.77	0.81	0.84	0.88	0.91	0.95	0.98	1.01	1.04	1.07	1.10	1.13	1.15	1.21	1.26	1.30	1.35	1.40	1.44	1.48	
110	0.60	0.65	0.70	0.74	0.78	0.82	0.86	0.90	0.93	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.23	1.28	1.33	1.38	1.43	1.47	1.52	
115	0.61	0.67	0.71	0.76	0.80	0.84	0.88	0.92	0.95	0.99	1.02	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.20	1.25	1.31	1.36	1.41	1.45	1.50	1.55	
120	0.63	0.68	0.73	0.77	0.81	0.86	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.10	1.13	1.16	1.19	1.22	1.28	1.33	1.38	1.43	1.48	1.53	1.58	
125	0.64	0.69	0.74	0.79	0.83	0.87	0.91	0.95	0.99	1.02	1.06	1.09	1.12	1.15	1.19	1.22	1.24	1.30	1.36	1.41	1.46	1.51	1.56	1.60	
130	0.65	0.70	0.75	0.80	0.84	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.32	1.38	1.43	1.49	1.54	1.58	1.63	
135	0.66	0.71	0.77	0.81	0.86	0.90	0.94	0.98	1.02	1.06	1.09	1.13	1.16	1.19	1.23	1.26	1.29	1.35	1.40	1.46	1.51	1.56	1.61	1.66	
140	0.67	0.73	0.78	0.83	0.87	0.92	0.96	1.00	1.04	1.07	1.11	1.15	1.18	1.21	1.25	1.28	1.31	1.37	1.43	1.48	1.53	1.59	1.64	1.69	
145	0.68	0.74	0.79	0.84	0.89	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.50	1.56	1.61	1.66	1.71	
150	0.69	0.75	0.80	0.85	0.90	0.94	0.99	1.03	1.07	1.11	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.53	1.58	1.64	1.69	1.74	
155	1.12	1.20	1.27	1.34	1.40	1.46	1.52	1.58	1.63	1.69	1.74	1.79	1.84	1.88	1.93	1.98	2.02	2.07	2.11	2.15	2.19	2.23	2.27	2.31	
160	1.14	1.21	1.29	1.35	1.42	1.48	1.54	1.60	1.65	1.71	1.76	1.81	1.86	1.91	1.96	2.00	2.05	2.09	2.14	2.18	2.22	2.26	2.30	2.34	
165	1.15	1.23	1.30	1.37	1.44	1.50	1.56	1.62	1.68	1.73	1.78	1.84	1.89	1.94	1.98	2.03	2.08	2.12	2.17	2.21	2.25	2.29	2.34	2.38	
170	1.17	1.25	1.32	1.39	1.46	1.52	1.58	1.64	1.70	1.75	1.81	1.86	1.91	1.96	2.01	2.06	2.10	2.15	2.19	2.24	2.28	2.32	2.37	2.41	
175	1.18	1.26	1.34	1.41	1.48	1.54	1.60	1.66	1.72	1.78	1.83	1.88	1.94	1.99	2.04	2.08	2.13	2.18	2.22	2.27	2.31	2.35	2.40	2.44	
180	1.20	1.28	1.35	1.43	1.49	1.56	1.62	1.68	1.74	1.80	1.85	1.91	1.96	2.01	2.06	2.11	2.16	2.20	2.25	2.30	2.34	2.38	2.43	2.47	
185	1.21	1.29	1.37	1.44	1.51	1.58	1.64	1.70	1.76	1.82	1.88	1.93	1.98	2.04	2.09	2.13	2.18	2.23	2.28	2.32	2.37	2.41	2.45	2.50	
190	1.42	1.49	1.56	1.63	1.69	1.75	1.81	1.87	1.93	1.98	2.03	2.08	2.13	2.18	2.23	2.28	2.33	2.37	2.42	2.46	2.50	2.55	2.59	2.63	
195	1.44	1.51	1.58	1.65	1.71	1.77	1.83	1.89	1.95	2.00	2.06	2.11	2.16	2.21	2.26	2.31	2.35	2.40	2.44	2.49	2.53	2.58	2.62	2.66	
200	1.45	1.53	1.60	1.67	1.73	1.79	1.85	1.91	1.97	2.02	2.08	2.13	2.18	2.23	2.28	2.33	2.38	2.43	2.47	2.52	2.56	2.60	2.65	2.69	
205	1.47	1.54	1.62	1.68	1.75	1.81	1.87	1.93	1.99	2.05	2.10	2.15	2.21	2.26	2.31	2.36	2.40	2.45	2.50	2.54	2.59	2.63	2.68	2.72	
210	1.49	1.56	1.63	1.70	1.77	1.83	1.89	1.95	2.01	2.07	2.12	2.18	2.23	2.28	2.33	2.38	2.43	2.48	2.52	2.57	2.62	2.66	2.70	2.75	
215	1.50	1.58	1.65	1.72	1.79	1.85	1.91	1.97	2.03	2.09	2.14	2.20	2.25	2.30	2.35	2.41	2.45	2.50	2.55	2.60	2.64	2.69	2.73	2.77	
220	1.52	1.59	1.67	1.74	1.80	1.87	1.93	1.99	2.05	2.11	2.17	2.22	2.27	2.33	2.38	2.43	2.48	2.53	2.58	2.62	2.67	2.71	2.76	2.80	
225	1.53	1.61	1.68	1.75	1.82	1.89	1.96	2.01	2.07	2.13	2.19	2.24	2.30	2.35	2.40	2.45	2.50	2.55	2.60	2.65	2.69	2.74	2.79	2.83	

Bijlage V: Bijwerkingen cytostatica

Vincristine (= Oncovin^R)

Vincristine is een alkaloid, dat wordt bereid uit *Vinca rosea* (maagdenpalm). Het middel behoort tot de groep der mitose-giffen. en grijpt aan in de metafase van de kerndeling.

Bijwerkingen

Obstipatie, buikkrampen.

Paraesthesieën, neuritische pijnen.

Areflexie, perifere verlammingen, hersenzenuw-verlammingen.

Mondulcera.

Encephalopathie, convulsies.

Haaruitval.

Inappropriate ADH-syndroom.

Prednison

Bijwerkingen

Cushing syndroom.

Pseudotumor cerebri.

Hypertensie.

Osteoporose, maag- en darmulcera.

Gedragsstoornissen.

Amethopterine (= Ledertrexate^R = Methotrexaat^R).

Methotrexaat behoort tot de groep der anti-metabolieten. Het neemt de plaats in van foliumzuur, maar werkt niet als zodanig. De biologisch actieve vormen van foliumzuur katalyseren enkele intermediaire processen, die uiteindelijk leiden tot de vorming van purine en pyrimidine, welke heterocyclische basen onmisbaar voor het organisme zijn. Methotrexaat verschilt van foliumzuur slechts door een amino- en een methylgroep.

Voor intrathecale toediening dient gebruikt te worden:

Ledertrexate S.P.^R, 5 mg/2 ml.

Bijwerkingen

Mondulcera, diarrhee, melaena.

Verlies van eetlust, misselijkheid, braken (+ 24 uur na toediening).

Leukopenie, thrombocytopenie, (megaloblastaire) anemie.

Haaruitval, leverbeschadiging, longafwijkingen.

Enkele gevallen van complicaties na intralumbale toediening van methotrexaat zijn beschreven. Hoofdpijn en koorts zijn bij deze toediening vrij normale verschijnselen.

6-Mercaptopurine (= Purinethol^R)

6-Mercaptopurine behoort evenals methotrexaat tot de groep der anti-metabolieten. Door structurele gelijkenis met adenine neemt het de plaats van deze heterocyclische base in het adenine-mononucleotide in.

Bijwerkingen

Leukopenie, thrombocytopenie.

Misselijkheid, braken.

Leverbeschadiging.

Cytosine-arabinoside (= Cytosar^R)

Cytosine-arabinoside remt de DNA-synthese doordat dit synthetisch nucleotide de omzetting van cytidine in deoxycytidine blokkeert (anti-metaboliët).

Bijwerkingen

Leukopenie, thrombocytopenie, anemie.

Misselijkheid, braken, diarrhee, mondulcera.

Leverfunktiestoornissen.

L-Asparaginase

Enzym geëxtraheerd uit E-coli dat de hydrolyse van L-asparagine katalyseert, hetgeen tot depletie van dit aminozuur in de lichaamsvloeistoffen leidt.

Aangezien leukemische lymfoblasten niet in staat zijn dit aminozuur te synthetiseren, wordt de proliferatie van deze cellen geremd.

Bijwerkingen

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| - Overgevoeligheidsreacties | - Leverfunctiestoornissen |
| - Pancreatitis | - Koorts |
| - Hyperglycemie | - Anorexie |
| - Convulsies + EEG afwijkingen | - Misselijkheid + braken |
| - Remming van de eiwitsynthese | - Gewichtsverlies |

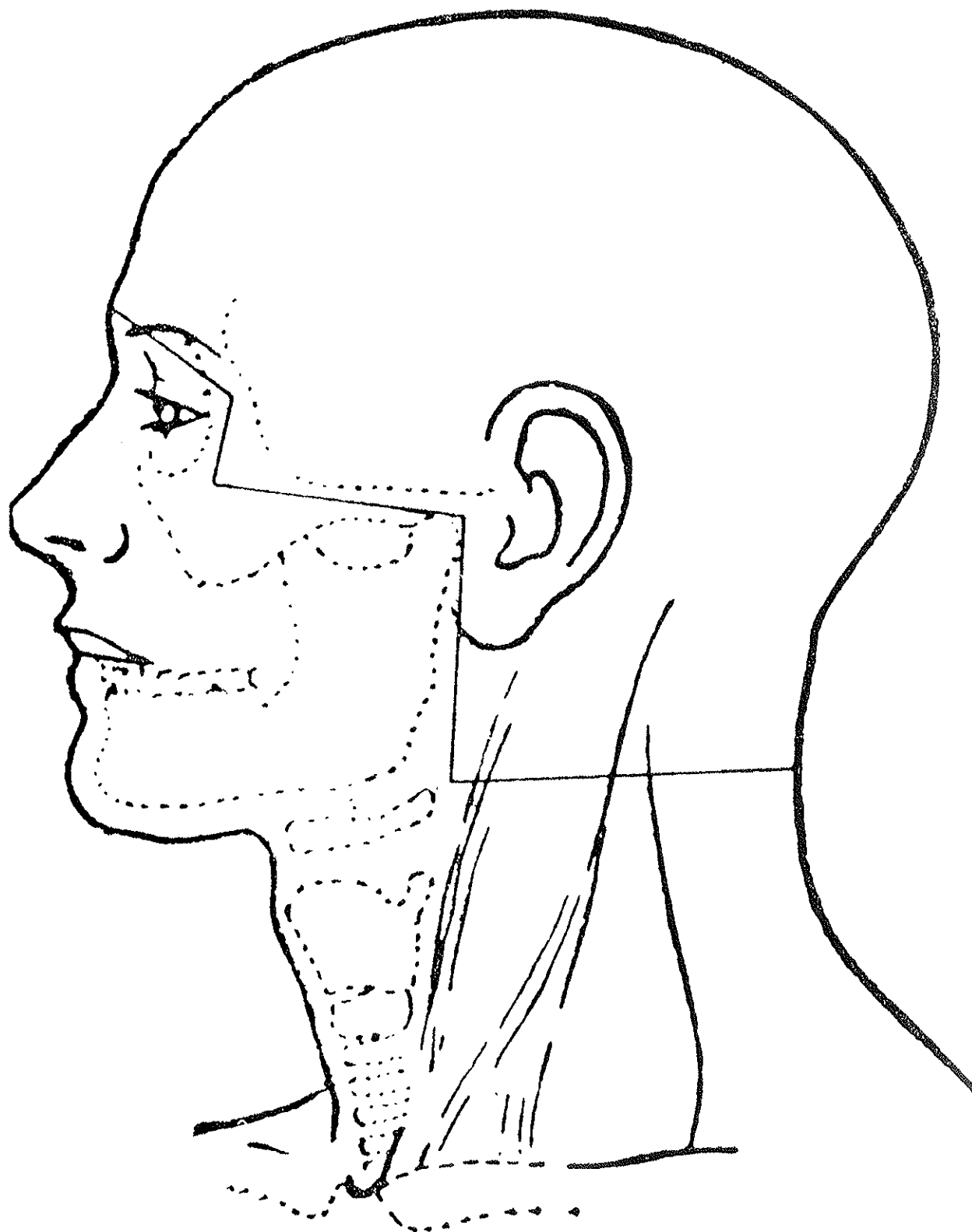
Rubidomycine

Antibioticum dat RNA- en DNA-synthese remt. Cellen in S-fase zijn het meest gevoelig.

Bijwerkingen

- | | |
|--|--------------------|
| - Beenmergdepressie | - Alopecia |
| - Cardiotoxiciteit | - "Rode" urine |
| (bij doses $\geq 300 \text{ mg/m}^2$) | - Locale phlebitis |
| - Exantheem | - Koorts |
| - Misselijkheid + braken | |

Bijlage VI: Bestralingsveld CZS-profylaxe



De bestraling dient uitgevoerd met Cobalt⁶⁰ of met lineaire versneller in 17 tot 21 dagen op de gehele schedel, het retro-orbitale gebied en de mastoïden, alsmede de eerste twee cervicale wervels.

Bijlage VII: Criteria voor het schatten van het prestatievermogen

Klasse I

In staat tot normale aktiviteit; geen speciale zorg nodig. In staat de school geregeld te bezoeken; in staat normaal aan spel deel te nemen.	99% - Normaal; geen klachten, geen tekenen van ziekte. 80% - Vrijwel normale aktiviteit, doch met enige tekenen van ziekte.
---	---

Klasse II

Beperkte aktiviteit; niet in staat tot volledig school- bezoek; in staat thuis te leven; een zekere mate van extra zorg is nodig.	60% - Zorgt voor zichzelf; niet in staat tot volledig normale aktiviteit, maar kan de school gedeeltelijk bezoeken. 40% - Heeft vrij veel hulp nodig en regelmatig extra zorg. Heeft weinig zin in spelen.
---	--

Klasse III

Sterk verminderde aktiviteit; heeft verpleging nodig; de ziekte kan snel voortschrijden.	20% - Bedlegerig door ziekte- verschijnselen. 10% - Ernstig ziek; maximale zorg nodig. 0% - Stervende; snel progressief en fataal verloop.
--	---

Bijlage VIII: Richtlijnen voor beleid en ondersteunende therapie

VIII.1. Tijdens inductiebehandeling

Bij patiënten - met name uit de ALL V^B groep (4 middelen) - is een enkele weken durende neutropenie te verwachten.

Daarbij kunnen opportunistische infecties optreden. Het opsporen van infectiehaarden bij het begin van de behandeling is dan ook noodzakelijk, evenzo het regelmatig inzetten van kweken uit mond-, neus- en keelholte, uit urine, uit faeces en uit bloed. In het bijzonder bij koorts en niet begrepen ziekteverschijnselen moet aan het optreden van exogene en/of endogene infecties worden gedacht. Na afname van kweekmateriaal moet direkt adequaat antimicrobiële en/of antimycotische therapie worden gegeven.

Men bedenke voorts dat bij neutropenie het klinisch beeld van infecties zeer atypisch kan zijn, zodat bijvoorbeeld een pneumonie zonder röntgenologische afwijkingen kan verlopen, en bijvoorbeeld bij urineweginfecties leukocyten in het sediment kunnen ontbreken; slechts een kweekuitslag kan informatie geven.

Literatuur

Feigin, R.D., W.T. Shearer:

Opportunistic infection in children, I, II, III

J. of Ped. 87: 507 (1975), 87: 677 (1975), 87: 852 (1975).

Leading article:

Infection Prevention in Acute Leukaemia

Lancet ii: 769 (1978).

Eichenwald, H.F., G.H. McCracken:

Antimicrobial therapy in infants and children, part I,

Review of antimicrobial agents

J. of Ped. 93: 337 (1978).

McCracken Jr., G.H., H.F. Eichenwald:

part II, Therapy of infections conditions

J. of Ped. 93: 357 (1978)

VIII.2. Tijdens CZS-profylaxe

Bij intrathecale toediening van methotrexaat (Ledertrexate S.P.^R) en prednisolon (Diadreson-F - Aquosum^R) na elkaar toegediend, gedurende circa 20 minuten, zonder tussentijdse aspiratie. Alleen bij ideale naaldpunctie wordt intrathecale profylaxe gegeven.

Gedurende de intrathecale toediening van methotrexaat wordt dit middel niet op andere wijze gegeven.

Bij intrathecale toediening van methotrexaat en prednisolon mogen de voorgeschreven doseringen van deze middelen niet worden gewijzigd.

Ten aanzien van de dosering van 6-mercaptopurine tijdens de CZS-profylaxe geldt:

Leukocytenaantal	$> 2.000/\text{mm}^3$	: 50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$
Leukocytenaantal	1.500 - $2.000/\text{mm}^3$	: 25 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$
Leukocytenaantal	$< 1.500/\text{mm}^3$	: toediening staken

Leukopenie en thrombopenie is geen reden tot uitstel of onderbreking van de bestraling.

VIII.3. Tijdens onderhoudsbehandeling

Intensieve onderhoudsbehandeling houdt in het consequent toedienen van onderhoudsmiddelen in doseringen zoals gesteld. Rekening houdend met individuele gevoeligheid van middelen worden methotrexaat en 6-mercaptopurine gedoseerd afhankelijk van het leukocytenaantal:

bij leukocytenaantal	$\geq 2.000/\text{mm}^3$	: volledige dosis
bij leukocytenaantal	1.500 - $2.000/\text{mm}^3$	: halve dosis
bij leukocytenaantal	$< 1.500/\text{mm}^3$	: toediening staken.

Dosisverlaging betekent het halveren van deze beide onderhoudsmiddelen. In het algemeen dient gestreefd te worden naar leukocytenaantallen van 3.000 tot $4.000/\text{mm}^3$ in het perifere bloed. Bij regelmatig vastgesteld leukocytenaantal van $6.000/\text{mm}^3$ of meer moet dosisverhoging van de onderhoudsmiddelen worden overwogen.

N.B. Dit geldt niet voor de dosering van vincristine en prednison.

Bij dosisverhoging van 6-mercaptopurine en methotrexaat dienen wekelijks leverfuncties te worden nagegaan.

Bij ernstige komplicerende aandoeningen kan het nodig zijn de onderhoudsmiddelen tijdelijk te staken. Men neme hiertoe contact op met het Centraal Bureau.

VIII.4. Transfusiebeleid

- Transfusie van bloed en packed celles. Het is wenselijk het hemoglobinegehalte gedurende de inductiebehandeling niet beneden 7,5 gr% (4.7 mmol/l) te laten dalen. Voor correctie van een laag hemoglobinegehalte moet transfusie met leukocyten-vrije packed cells ("CLB-filter") worden toegepast.
- Transfusie van trombocytensuspensie. Als regel is trombocytopenie zonder bleedingsverschijnselen geen indicatie tot het toedienen van trombocytensuspensie. Bij ernstige trombocytopenie met bloedingen zijn deze wel geïndiceerd.
- Transfusies met granulocyten. Deze verdienen aanbeveling bij ernstige neutropenie en bewezen infecties waarbij na 2x 24 uur adequate antibiotische behandeling geen temperatuursdaling optreedt. Granulocytentransfusies zijn slechts zinvol indien de garantie bestaat dat deze enige dagen achtereen kunnen worden toegediend.

LITERATUUR

Mauer, A.M., J.V. Simone:

The current status of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.

Cancer Treatment Reviews 3: 17 - 41 (1976)

Riehm, H., H. Gadner, K. Welte:

Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren.

Klin. Pädiat. 189: 89 - 102 (1977)

Schellong, G., H. Brey, H. Gröbe, W. Voss:

Intensivierung der Anfangstherapie nach den West-Berliner Protokoll bei akuter lymphoblastischer Leukämie: Ergebnisse nach 2½ Jahren in Münster.

Klin. Pädiatr. 190: 65 - 72 (1978)

Frei III, E., S. Sallan, H. Weinstein, R. Mayer, D. Rosenthal,
G. Canellos, D. Nathan:

Advances in the treatment of acute leukemia.

XVII^e Congrès de la Société Internationale d'Hématologie, Paris, 1978.

Wering, E.R. van, E.C. Vissers-Praalder:

Morfologie en cytochemie van bloed- en beenmergpreparaten bij acute leukemie.

T. Kindergeneesk. 47: 73 - 80 (1979)