

# Richtlijn AML

**Versiedatum: 02-09-2021**

**INITIATIEFNEMER:** HOVON – Acute leukemie-werkgroep

**GEAUTORISEERD DOOR:** Nederlandse Vereniging voor Hematologie

**AUTORISATIEDATUM:** 08-09-2021

**SAMENSTELLING WERKGROEP:** zie tabel op pagina 4

**IN SAMENWERKING MET:** Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH), Molecular Diagnostics for HEmatological Malignancies (MODHEM) en Stichting Hematon (patientenorganisatie)

## **Colofon**

RICHTLIJN AML

©2021

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

HOVON centraal bureau

Amsterdam UMC

PK 5X 172

Postbus 7057 1007 MB Amsterdam

Tel: 020 44 42958

www.hovon.nl Email: [s.klein@umcg.nl](mailto:s.klein@umcg.nl) .

# Inhoud

<b>Inhoudsopgave</b>	<b>pagina 1</b>
<b>Samenstelling werkgroep</b>	<b>pagina 4</b>
<b>Inleiding</b>	<b>pagina 6</b>
<b>Samenvatting aanbevelingen</b>	<b>pagina 7</b>
<b>Module 1: Diagnostische criteria</b>	<b>pagina 13</b>
<b>Module 2: Diagnostiek voor start en ter evaluatie van de behandeling</b>	<b>pagina 17</b>
<b>2.1: Algemeen</b>	<b>pagina 17</b>
<b>2.1.1: Anamnese en lichamelijk onderzoek</b>	<b>pagina 17</b>
<b>2.1.2: Laboratoriumonderzoek</b>	<b>pagina 18</b>
<b>2.1.3: Overig onderzoek</b>	<b>pagina 19</b>
<b>2.2: Beenmergonderzoek</b>	<b>pagina 19</b>
<b>2.2.1: Cytomorfolgie</b>	<b>pagina 19</b>
<b>2.2.2: Immunofenotypering inclusief MRD</b>	<b>pagina 19</b>
<b>2.2.3: Cytogenetica</b>	<b>pagina 20</b>
<b>2.2.4: Moleculaire diagnostiek</b>	<b>pagina 20</b>
<b>2.2.5: Pathologie</b>	<b>pagina 20</b>
<b>2.2.6: Biobank</b>	<b>pagina 20</b>
<b>2.3: Diagnostiek ter evaluatie van behandeling</b>	<b>pagina 20</b>
<b>2.4: Diagnostiek recidief</b>	<b>pagina 21</b>
<b>Module 3: Risicoclassificatie en prognose</b>	<b>pagina 23</b>

<b>3.1: Risicoclassificatie</b>	<b>pagina 23</b>
<b>3.2: Prognose</b>	<b>pagina 24</b>
<b>Module 4: 1e Lijns-behandeling</b>	<b>pagina 27</b>
<b>4.1: Fit voor intensieve therapie</b>	<b>pagina 27</b>
<b>4.4.1: Basisschema</b>	<b>pagina 28</b>
<b>4.1.2: <i>FLT3</i> mutatie</b>	<b>pagina 30</b>
<b>4.1.3: <i>IDH1</i> of <i>IDH2</i> mutatie</b>	<b>pagina 30</b>
<b>4.1.4: <i>TP53</i> mutatie</b>	<b>pagina 31</b>
<b>4.1.5: Restgroep in studieverband</b>	<b>pagina 31</b>
<b>4.1.6: Onderhouds-/ overbruggingsbehandeling</b>	<b>pagina 31</b>
<b>4.1.7: Acute Promyelocyten Leukemie</b>	<b>pagina 32</b>
<b>4.1.8: Zeldzame vormen van AML</b>	<b>pagina 35</b>
<b>4.2: Niet fit voor intensieve therapie</b>	<b>pagina 38</b>
<b>Module 5: Consolidatie inclusief hematopoëtische celtransplantatie</b>	<b>pagina 43</b>
<b>5.1: Indicaties</b>	<b>pagina 43</b>
<b>5.2: Consolidatiekuur</b>	<b>pagina 45</b>
<b>5.3: Stamcelafereze en conditionering voor autologe HCT</b>	<b>pagina 45</b>
<b>5.4: Conditionering voor allogene HCT</b>	<b>pagina 46</b>
<b>Module 6: Behandeling van refractaire ziekte of recidief</b>	<b>pagina 49</b>
<b>Module 7: Responsbeoordeling</b>	<b>pagina 56</b>
<b>Module 8: Bijzondere omstandigheden ten aanzien van behandeling</b>	<b>pagina 59</b>
<b>8.1: Hyperleukocytose en leukostase</b>	<b>pagina 59</b>

<b>8.2: CNS-lokalisatie</b>	<b>pagina 61</b>
<b>8.3: Differentiatiesyndromen</b>	<b>pagina 62</b>
<b>8.3.1: Differentiatiesyndroom bij APL (A-DS)</b>	<b>pagina 63</b>
<b>8.3.2: FLT3-remmer geïnduceerd differentiatiesyndroom</b>	<b>pagina 63</b>
<b>8.3.3: IDH-remmer geïnduceerd differentiatiesyndroom</b>	<b>pagina 64</b>
<b>8.4: Tumorlyse</b>	<b>pagina 65</b>
<b>8.5: Neurotoxiciteit bij cytarabine</b>	<b>pagina 68</b>
<b>8.6: Pneumonitis</b>	<b>pagina 69</b>
<b>Module 9: Familiaire predispositie</b>	<b>pagina 71</b>
<b>Module 10: Ondersteunende behandelingen</b>	<b>pagina 74</b>
<b>10.1: Algemeen</b>	<b>pagina 74</b>
<b>10.2: Psychosociaal</b>	<b>pagina 75</b>
<b>Module 11: Organisatie van zorg</b>	<b>pagina 77</b>
<b>Module 12: (Therapie)schemata</b>	<b>pagina 80</b>
<b>Implementatie</b>	<b>pagina 87</b>
<b>Sorting</b>	<b>pagina 88</b>
<b>Kwaliteitsindicatoren</b>	<b>pagina 89</b>
<b>Belangenverklaring</b>	<b>pagina 90</b>
<b>Bijlage</b>	<b>pagina 94</b>

# Samenstelling Werkgroep

**Organisatie:** HOVON - Acute leukemie-werkgroep

**Leden van de werkgroep die hebben bijgedragen aan het ontstaan van de richtlijn:**

Lid	Functie	Instelling
G.A. Huls	Voorzitter WG Initiatiefnemer schrijfcomité	UMCG, Groningen
S.K. Klein	Initiatiefnemer schrijfcomité	UMCG, Groningen
E. Ammatuna	Beoordelaar	UMCG, Groningen
A.B. Mulder	Vertegenwoordiging MODHEM Beoordelaar (arts klinische chemie)	UMCG, Groningen
M. Raaijmakers	Vicevoorzitter WG Schrijfcomité	ErasmusMC, Rotterdam
G. Ossenkuppele	Oudvoorzitter WG Schrijfcomité	Amsterdam UMC, locatie VUmc
B. Löwenberg	Beoordelaar	ErasmusMC, Rotterdam
M. Jongen- Lavrencic	Beoordelaar	ErasmusMC, Rotterdam
B. Wouters	Beoordelaar	ErasmusMC, Rotterdam
J. Cornelissen	Beoordelaar	ErasmusMC, Rotterdam
P. Valk	Vertegenwoordiging MODHEM Beoordelaar (moleculair bioloog)	ErasmusMC, Rotterdam
A.A. van de Loosdrecht	Beoordelaar	Amsterdam UMC, locatie VUmc
J.J.W.M Janssen	Beoordelaar	Amsterdam UMC, locatie VUmc
J. Cloos	Beoordelaar (bioloog)	Amsterdam UMC, locatie VUmc
B. Biemond	Beoordelaar	Amsterdam UMC, locatie AMC
A. van Rhenen	Beoordelaar	UMCU, Utrecht
W.J.F.M van der Velden	Beoordelaar	Radboudumc, Nijmegen
M. van der Poel	Beoordelaar	Maastricht UMC+, Maastricht
C.H.M.J. van Elssen	Beoordelaar	Maastricht UMC+, Maastricht
J.H. Veelken	Beoordelaar	LUMC, Leiden
G. van Sluis	Beoordelaar	Isala kliniek, Zwolle
D. van Lammeren	Beoordelaar	HagaZiekenhuis, Den Haag
T. Snijders	Beoordelaar	Medisch Spectrum Twente, Enschede
R. Fiets	Beoordelaar	Amphia ziekenhuis, Breda
A. Herbers	Beoordelaar	Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

E. de Jongh	Beoordelaar	Albert Schweitzer Ziekenhuis, Doordrecht
W. Posthuma	Beoordelaar	Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
M.F. Corsten	Beoordelaar	Meander Medisch Centrum, Amersfoort
S. de Jonge	Beoordelaar	Carnisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
M. Cuijpers	Beoordelaar	Rijnstate, Arnhem
R. Visser	Vertegenwoordiging Stichting Hematon Beoordelaar (vanuit patiëntenvertegenwoordiging)	

Alle boven genoemde personen zijn hematologen tenzij anders vermeld.

# Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte, die wordt gekenmerkt door klonale expansie van immature hematopoëtische cellen van de myeloïde reeks als gevolg van een blokkade in de normale uitrijping, leidend tot een excessieve toename van leukemische blasten. Als gevolg van verstoring van de normale hematopoëse kunnen anemie, trombocytopenie en leukopenie ontstaan, met daaruit voortkomende klinische symptomen.

In Nederland ontwikkelen circa 750-850 patiënten per jaar een AML. Bijna 50% van deze patiënten is ouder dan 70 jaar (IKNL-data: in 2016 was 44% van de 732 gediagnosticeerde AML patiënten ouder dan 70 jaar).

De laatste jaren is de diagnostiek en behandeling van AML snel aan het veranderen; met name door inzichten in de moleculaire pathofysiologie, de heterogeniteit van de ziekte, de rol van minimale restziekte detectie/ measurable residual disease (MRD) en de beschikbaarheid van nieuwe middelen. Sinds de jaren 70 van de vorige eeuw is behandeling met een anthracycline gecombineerd met cytarabine ("3+7") de standaardbehandeling voor fitte patiënten. Met name ontwikkelingen op het gebied van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie en ontwikkelingen op het gebied van ondersteunende behandelingen hebben ervoor gezorgd dat vooral bij jongere patiënten met AML de overlevingskansen steeds beter zijn geworden. De prognose voor oudere patiënten is nog steeds slecht, maar ook hier is door de ruimere toepassing van intensieve chemotherapie bij fitte ouderen en het feit, dat ook zij in aanmerking kunnen komen voor hematopoëtische stamcel transplantatie, vooruitgang geboekt. Voor de niet fitte ouderen is er reeds een beperkte verbetering van de overleving bereikt door de toepassing van hypomethylerende therapie, maar te verwachten valt dat door het beschikbaar komen van venetoclax hier een duidelijke vooruitgang geboekt zal worden. In de periode van 2017-2020 zijn maar liefst 8 nieuwe middelen door de FDA en 5 middelen door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van AML. De registratie van deze nieuwe middelen met specifieke toepassingen illustreert de complexiteit van de behandeling van AML.

Mede gezien de snelle ontwikkelingen en steeds verder gepersonaliseerde behandelingen, is het belangrijk dat diagnostiek en behandeling van AML-patiënten in de dagelijkse praktijk zorgvuldig en gestructureerd geschiedt. Hieronder bespreken we de richtlijnen voor diagnostiek en behandeling zoals de HOVON-leukemie-werkgroep denkt dat die zouden moeten plaatsvinden.

# Samenvatting aanbevelingen

## 1. Diagnostische criteria

<p>De diagnose AML wordt gesteld bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 20% myeloïde blasten in bloed of beenmerg of</li> <li>• de cytogenetische afwijkingen t(8;21), t(15;17) of inv(16), ongeacht het percentage blasten</li> </ul> <p>Bijzonderheden in de telling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij &gt;50% erythroïde cellen wordt het aantal blasten geteld binnen alle kernhoudende cellen (en niet alleen binnen het 'niet-erythroïde' compartiment).</li> <li>• Bij sommige vormen van AML geldt dat specifieke cellen in de telling als equivalent aan blasten beschouwd worden:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ APL: Abnormale promyelocyten;</li> <li>○ Monocyttaire AML: promonocyten;</li> <li>○ Megakaryoblastenleukemie: megakaryoblasten</li> </ul> </li> </ul>	<p>SORT nvt WHO-definitie</p>
<p>De subgroepdefinitie volgt de laatste WHO-classificatie (2016).</p>	<p>SORT nvt WHO-classificatie</p>

## 2. Diagnostiek

<p>Anamnese en lichamelijk onderzoek dienen zo compleet mogelijk met specifieke aandacht voor AML gerelateerde problemen en familiale (hematologische) ziekten plaats te vinden.</p>	<p>SORT nvt Gebaseerd op ELN richtlijn</p>
<p>Het aanvullende onderzoek kent een aantal basisonderzoeken, die bij intensieve therapie of bijzondere omstandigheden dienen te worden aangevuld.</p>	<p>SORT nvt Gebaseerd op ELN richtlijn</p>
<p>Het beenmergonderzoek dient te bestaan uit cytomorfologie, immunofenotypering cytogenetica en moleculaire diagnostiek. Histopathologie is noodzakelijk bij een dry tap of bij de verdenking op een secundaire AML uit een MDS of MPN.</p>	<p>SORT nvt Gebaseerd op WHO-aanbevelingen en ELN richtlijn</p>
<p>Bij recidief ziekte dient de diagnostiek naar moleculaire afwijkingen, die potentieel behandelconsequenties hebben (bijvoorbeeld <i>FLT3</i> mutaties), herhaald te worden.</p>	<p>SORT nvt Gebaseerd ELN richtlijn</p>



### 3. Risicoclassificatie en prognose

Het risicoprofiel wordt bepaald aan de hand van de risico-classificatie van het Europees Leukemie Netwerk (ELN), hiervoor zijn klassieke karyotypering en moleculaire analyse van <i>NPM1</i> , <i>CEBPA</i> , <i>FLT3</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ASXL1</i> en <i>TP53</i> essentieel.	SORT nvt ELN-richtlijn
---	---------------------------

De prognose is sterk afhankelijk van het risicoprofiel en leeftijd.	SORT A
---	--------

### 4. Eerstelijns behandeling

Behandeling van AML vindt zoveel mogelijk in studieverband plaats.	SORT nvt
--	----------

De basisbehandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde AML die fit is voor intensieve chemotherapie bestaat in principe uit twee inductiekuren gevolgd door een risico gestuurde consolidatiebehandeling.	SORT A
---	--------

De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde AML met een <i>FLT3</i> mutatie die fit is voor intensieve chemotherapie bestaat uit de basisbehandeling gecombineerd met midostaurine.	SORT A
---	--------

De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een laag of intermediair risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) en arsenicumtrioxide (ATO).	SORT A
---	--------

De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een hoog risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) gecombineerd met chemotherapie.	SORT A
---	--------

Onderhoudsbehandeling met azacitidine kan overwogen worden voor patiënten die in remissie zijn gebracht met intensieve chemotherapie maar die niet in aanmerking komen voor een allogene hematopoïetische stamcel transplantatie.	SORT A
---	--------

Een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde AML die niet fit is voor intensieve chemotherapie maar wel (maximaal) behandeld wil worden heeft de keuze uit hypomethylerende middelen (azacitidine of decitabine) of lage dosis cytarabine. Beide behandelingen leveren overlevingswinst op ten opzichte van enkel ondersteunende behandeling.	SORT A
--	--------

Toevoeging van venetoclax aan hypomethylerende therapie, zoals azacitidine, geeft een dusdanige verbetering van respons en mediane overleving ten opzichte van lage dosis cytarabine of azacitidine/decitabine monotherapie dat venetoclax in combinatie met hypomethylerende therapie de standaardbehandeling is bij niet fitte (oudere) patiënten (vergoedingsdossier loopt).	SORT A
---	--------

## 5. Consolidatie inclusief hematopoëtische celtransplantatie

De keuze voor een autologe dan wel allogene HCT vindt risico-gestuurd plaats op basis van de ELN 2017, genetische risico classificatie, CRe, hyperleukocytose bij diagnose, MRD na de 2 <sup>e</sup> inductiekuur en leeftijd.	SORT B
--	--------

De Hematopoiëtische Cel Transplantie Co-morbiditeits Index (HCT-CI) score geeft richting bij de risico-inschatting van transplantatie gerelateerde mortaliteit voor een allogene HCT.	SORT A
---	--------

Autologe stamcellen worden geogst met behulp van G-CSF na de 2 <sup>e</sup> inductiekuur. Er wordt gestreefd naar minimaal $2 \times 10^6$ CD34+ cellen/kg.	SORT C
---	--------

Het standaard conditioneringsschema voor een autologe hematopoëtische celtransplantatie bestaat uit busulfan in combinatie met cyclofosfamide, waarbij profylaxe tegen epileptische insulten gegeven dient te worden.	SORT A
---	--------

Er bestaat geen algemeen als optimaal aanvaard conditioneringsschema voor een allogene hematopoëtische celtransplantatie bij een patiënt met AML. Veel verschillende factoren spelen bij de keuze voor een conditioneringsschema een rol (bijvoorbeeld remissie status, leeftijd, lokale ervaring met een bepaalde conditionering en donorkeuze).	SORT nvt.
---	-----------

## 6. Behandeling van refractaire ziekte of recidief

De prognose van een patiënt met recidief AML is afhankelijk van de duur van de eerste remissie, de leeftijd ten tijde van het recidief, genetische afwijkingen (karyotype en moleculair) bij diagnose en	SORT A
--	--------

relapse en het al dan niet hebben ondergaan van een eerdere allogene SCT.	
Een tweede allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of donor lymfocyteninfusie kan een langdurige overleving geven bij patiënten met een recidief na een eerste allogene SCT.	SORT A
Er is geen algemeen aanvaarde standaard re-inductie intensieve chemotherapie van primair refractaire AML of recidief AML, wel wordt in vrijwel alle schemata hoge dosis cytarabine gegeven.	SORT C
Hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) zijn een beduidend minder toxisch alternatief dan hoge dosis chemotherapie, met name bij patiënten waarbij het recidief < 6 maanden na intensieve chemotherapie (inclusief allogene of autologe hematopoëtische stamcel transplantatie) optreedt en/ of bij aanwezigheid van een <i>TP53</i> mutatie.	SORT C
Ook in de recidiefsetting leidt behandeling gericht tegen een specifieke moleculaire afwijking (al dan niet in combinatie met chemotherapie of hypomethylerende therapie) in sommige gevallen tot betere overleving dan alleen chemotherapie of hypomethylerende therapie.	SORT A

## 7. Responsbeoordeling en follow-up

Responsbeoordeling vindt plaats volgens de laatste ELN-criteria.	SORT nvt. ELN-richtlijn
Het gebruik van MRD-bepalingen wordt geadviseerd volgens het ELN-consensusdocument.	SORT nvt. ELN-richtlijn

## 8. Bijzondere omstandigheden tav de behandeling

Patiënten met hyperleukocytose hebben een slechtere korte- en langetermijnoverleving.	SORT A
Bij hyperleukocytose dienen leukostase en DIC direct behandeld te worden met cytoreductieve therapie met aandacht voor tumorlyse.	SORT A

Geadviseerd wordt om bij focale neurologische klachten, extramedullaire ziekte, hyperleukocytose en blastaire dendritische cel neoplasmie een diagnostische LP (met achterlaten van MTX of cytarabine) te verrichten als de perifere blasten geklaard zijn.	SORT nvt ELN-richtlijn
Het APL-differentiatie syndroom (door ATRA en/of ATO) is een potentieel fatale complicatie waarvoor profylaxe met prednisolon (0,5 mg/kg tot tenminste dag 21) of dexamethason (2 dd 5 mg tot tenminste dag 15) gegeven dient te worden. Bij verdenking op het APL-differentiatie syndroom dient direct met dexamethason 2 dd 10 mg gestart te worden.	SORT A
De diagnose differentiatiesyndroom wordt "per exclusionem" gesteld en is een potentieel fatale complicatie. Het kan ook optreden bij behandeling met IDH-en FLT3-remmers. De behandeling bestaat uit het starten van steroïden en bij onvoldoende respons eventueel staken van de specifieke remmer. Overige maatregelen zijn afhankelijk van de presentatie en zijn gericht op het uitsluiten en behandelen van mogelijk onderliggende alternatieve oorzaken (zoals infecties).	SORT A
Het risico op tumorlyse wordt bepaald door de mate van leukocytose, de nierfunctie (kreatinine > 124 µmol/l), het uitgangsurinezuurgehalte (> 450 µmol/l), LDH (> 4x ULN) en de cytotoxiciteit van de behandeling.	SORT A
Tumorlyse dient gemonitord te worden en op basis van het risico met hyperhydratie, allopurinol en/ of rasburicase voorkomen en behandeld te worden.	SORT A
De incidentie van neurotoxiciteit door cytarabine neemt toe met de leeftijd en de cumulatieve dosering en wordt mede bepaald door de nier- en leverfuncties en bijkomende middelen.	SORT B
Bij verdenking op neurotoxiciteit door cytarabine dient dit middel direct gestaakt te worden.	SORT C
In zeldzame gevallen wordt bij het gebruik van hypomethylerende therapie en cytarabine een pneumonitis gezien. Direct staken van de behandeling en hoge dosis steroïden worden geadviseerd.	SORT C

## 9. Familiaire predispositie

Onderzoek naar een kiembaanpredispositie voor het ontwikkelen van AML wordt aangeraden bij een verdachte familieanamnese, specifieke klinische bevindingen bij lichamelijk onderzoek en/ of bij een mutatie met een VAF > 40% (in geval van CEBPA, TP53 of RUNX1).	SORT B
--	--------

## 10. Ondersteunende behandeling

Door het gebruik van infectieprofylaxe (antibiotisch en antifungaal) is de overleving van patiënten met AML die intensief behandeld worden significant verbeterd.	SORT A
---	--------

Ten aanzien van trombocytentransfusies en erythrocytentransfusies wordt het landelijke transfusiebeleid gevolgd.	SORT A
--	--------

G-CSF als toevoeging aan de behandeling van AML wordt niet standaard geadviseerd omdat het geen overlevingsvoordeel oplevert en niet kosteneffectief is gebleken.	SORT A
---	--------

AML veroorzaakt een grote psychosociale belasting voor de patiënt.	SORT A
--	--------

Gestructureerde, professionele begeleiding wordt met klem geadviseerd.	SORT C
--	--------

## 11. Organisatie van zorg

De noodzakelijke diagnostiek en de mogelijke behandeling voor patiënten met AML wordt steeds complexer.	SORT A
---	--------

Behandelingsuitkomsten zijn afhankelijk van de expertise van het team. Dit wordt mede bepaald door ervaringsuren (op het specifieke gebied) en het aantal behandelde patiënten (met een ziekte/ bepaalde behandeling).	SORT A
--	--------

De leukemiewerkgroep is van mening dat alle patiënten met een AML voor start van de behandeling met een consulterend centrum besproken moeten worden om tot een wel overwogen therapieplan te komen. Regioafspraken zijn leidend voor “waar wat kan”.	SORT C
---	--------

# Module 1 Diagnostische criteria

## Hoe wordt de diagnose AML gesteld?

### Aanbevelingen

<p>De diagnose AML wordt gesteld bij:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 20% myeloïde blasten in bloed of beenmerg of</li><li>• de cytogenetische afwijkingen t(8;21), t(15;17) of inv(16), ongeacht het percentage blasten</li></ul> <p>Bijzonderheden in de telling:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bij &gt;50% erythroïde cellen wordt het aantal blasten geteld binnen alle kernhoudende cellen (en niet alleen binnen het 'niet-erythroïde' compartiment).</li><li>• Bij sommige vormen van AML geldt dat specifieke cellen in de telling als equivalent aan blasten beschouwd worden:<ul style="list-style-type: none"><li>○ APL: Abnormale promyelocyten;</li><li>○ Monocytaire AML: promonocyten;</li><li>○ Megakaryoblastenleukemie: megakaryoblasten</li></ul></li></ul>	SORT nvt WHO-definitie
De subgroepdefinitie volgt de laatste WHO-classificatie (2016).	SORT nvt WHO-classificatie

### Onderbouwing

Bij alle nieuwe patiënten met de verdenking op een acute leukemie dient de diagnose te worden gesteld op basis van de WHO-classificatie 2016.

De diagnose wordt gesteld op basis van het bloedbeeld, beenmergonderzoek bestaande uit cytomorfolgie, immunofenotypering, genetisch en moleculair onderzoek en waar nodig een histologisch botbiopt (bv. bij dry tap).

### WHO-2016 classificatie definitie AML

De diagnose AML wordt gesteld bij:

- $\geq$  20% myeloïde blasten in bloed of beenmerg of
- De cytogenetische afwijkingen t (8;21), t (15;17) of inv (16) ongeacht het percentage blasten

Bijzonderheden in de telling:

- Bij >50% erytroïde cellen wordt het aantal blasten geteld binnen alle kernhoudende cellen (en niet alleen binnen het 'niet-erytroïde' compartiment).
- Bij bijzondere vormen van AML geldt dat specifieke cellen in de telling als equivalent aan blasten beschouwd worden:
  - APL: Abnormale promyelocyten;
  - Monocyttaire AML: promonocyten;
  - Megakaryoblastenleukemie: megakaryoblasten

WHO-2016 classificatie subgroepen AML

AML met kiembaan pre-dispositie (kiembaan pre-dispositie)	
Zonder pre-existente ziekte of orgaan dysfunctie	
	AML met kiembaan <i>CEBPA</i> -mutatie
	Myeloïde neoplasie met kiembaan <i>DDX41</i> mutatie
Met pre-existente afwijking van de trombocyten	
	<i>RUNX1</i> mutatie
	<i>ANKRD26</i> mutatie
	<i>ETV6</i> mutatie
Met dysfunctie van andere organen	
	<i>GATA2</i> mutatie
	Geassocieerd met syndromen van beenmergfalen
	Geassocieerd met ziekten die veroorzaakt worden door afwijkende telomeerbiologie
	JMMoL geassocieerd met neurofibromatosis, Noonan syndroom of Noonan syndroom-achtige ziekten
	Geassocieerd met Down syndroom
AML met gedefinieerde genetische afwijkingen	
NB: deze groep heeft altijd voorrang; relevant als er bv ook multilineage dysplasie is of in combinatie met een mutatie die op zichzelf een slecht risico betekent	
	t(8;21) (q22;q22) [ <i>RUNX1-RUN1T1</i> ]
	t(15;17) (q22;q11-12) [ <i>PML-RARA</i> ] (acute promyelocytenleukemie)
	inv (16) of t(16;16) (p13;q22) [ <i>CBFB-MYH11</i> ]
	t(9;11) [ <i>MLLT3-KMT2A</i> ]
	t(6;9) [ <i>DEK-NUP214</i> ]
	inv(3) (q21.3q26) of t(3;3) (q21.q26) [ <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i> ]
	t(1;22) [ <i>RBM15-MKL1</i> ]
	Gemuteerd <i>NPM1</i>
	Bi-allelische <i>CEBPA</i> -mutaties
	Provisieel: AML met <i>BCR-ABL1</i> en AML met gemuteerd <i>RUNX1</i>

AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen	
Dysplasie in ≥50% in 2 of meer cellijnen; met of zonder (bekende) voorafgaande MDS	
De volgende cytogenetische afwijkingen	
	Complex karyotype (≥ 3 afwijkingen)
	Ongebalanceerde afwijkingen
	-7/ del(7q)
	del(5q)/ t(5q)
	i(17q)/ t(17p)
	-13/ del(13q)
	del(11q)
	del(12p)/ t(12p)
	idic(X)(q13)
	Gebalanceerde afwijkingen
	t(11;16) (q23.3;p13.3)
	t(3;21) (q26.2;q22.1)
	t(1;3) (p36.3;q21.2)
	t(2;11) (p21;q23.3)
	t(5;12) (q32;p13.2)
	t(5;7) (q32;q11.2)
	t(5;17) (q32;p13.2)
	t(5;10) (q32;q21.2)
	t(3;5) (q25.3;q35.1)
Therapie gerelateerde myeloïde neoplasie	
Na eerdere alkylerende therapie en radiotherapie, leidt meestal tot 3q-, -5, - 7, +8, +21, e.a.	
Na eerdere behandeling met epipodophyllotoxines en anthracyclines, vooral leidend tot breekpunten in 11q23 ( <i>KMT2A</i> ), soms tot t(8;21), t(15;17) of inv(16)	
Overige (bv na cisplatinum)	
Overige: AML niet anders te classificeren (AML NOS)	
AML met minimale differentiatie	
AML zonder uitrijping	
AML met uitrijping	
Acute myelomonocyten leukemie	
Acute monocyten leukemie	
Acute erytroïde leukemie	
Acute megakaryocyten leukemie	
Acute basofiele leukemie	
Acute panmyelose met myelofibrose	
Myeloïd sarcoom	
Myeloïde proliferatie gerelateerd aan Down syndroom	
Blastaire plasmacytoïde dendritische cel neoplasie (BPDCN)	



Acute leukemie van “ambiguous lineage”
Acute ongedifferentieerde leukemie
Mixed-phenotype acute leukemie (MPAL) met t(9;22) ( <i>BCR-ABL1</i> )
MPAL met t(v ;11q23.3) ( <i>KMT2A</i> )
MPAL, B/myeloïd, NOS
MPAL, T/myeloïd, NOS

NB: in aanwezigheid van t(8;21), t(16;16), inv(16) of t(15;17) is er altijd sprake van AML, ook bij een MPAL fenotype.

Immunofenotypische criteria voor kenmerken van de verschillende lijnen:

- **Myeloïde lijn:** cyMPO (flowcytometrie, immunohistochemie, cytochemie); of monocyttaire differentiatie (tenminste 2 van de volgende kenmerken: niet specifiek esterase (cytochemisch), CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
- **T-cel lijn:** Sterk cyCD3 (met antistoffen gericht tegen CD3-epsilon keten); of CD3-expressie op celoppervlak
- **B-cel lijn:** Sterke CD19-expressie met tenminste nog een van de volgende sterk tot expressie gebrachte merkers: CD79a, cyCD22; of CD10; of zwakke expressie van CD19 met tenminste 2 van de volgende merkers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, cyCD22, of CD10

### **Literatuurverantwoording**

1. Arber D.A., et al. The 2016 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-24

# Module 2 Diagnostiek voor start en ter evaluatie van de behandeling

## Welke diagnostiek moet voor start van de behandeling verricht worden?

### Aanbevelingen

Anamnese en lichamelijk onderzoek dienen zo compleet mogelijk met specifieke aandacht voor AML gerelateerde problemen en familiale (hematologische) ziekten plaats te vinden.	SORT nvt Gebaseerd op ELN richtlijn
Het aanvullende onderzoek kent een aantal basisonderzoeken, die bij intensieve therapie of bijzondere omstandigheden dienen te worden aangevuld.	SORT nvt Gebaseerd op ELN richtlijn
Het beenmergonderzoek dient te bestaan uit cytomorfologie, immunofenotypering cytogenetica en moleculaire diagnostiek. Histopathologie is noodzakelijk bij een dry tap of bij de verdenking op een secundaire AML uit een MDS of MPN.	SORT nvt Gebaseerd op WHO-aanbevelingen en ELN richtlijn
Bij recidief ziekte dient de diagnostiek naar moleculaire afwijkingen, die potentieel behandelconsequenties hebben (bijvoorbeeld <i>FLT3</i> mutaties), herhaald te worden.	SORT nvt Gebaseerd ELN richtlijn

### Onderbouwing

Bij alle patiënten met een verdenking op een acute leukemie dient de diagnose te worden bevestigd, en moet het subtype van de leukemie conform de WHO-2016 classificatie in kaart worden gebracht. Daarnaast wordt het risicoprofiel, op basis van cytogenetica en moleculaire diagnostiek conform de ELN2017 bepaald.

#### 2.1: Algemeen

##### 2.1.1: Anamnese en lichamelijk onderzoek

Een volledige anamnese met:

- Speciale aandacht voor familiair voorkomen MDS/AML; familiair voorkomen van kankerpre-dispositiesyndromen, beenmergfalen, pre- existente trombocytenziekten
- Aandacht voor hematologische voorgeschiedenis (MDS, MPN)

- Aandacht voor medicatie, intoxicaties, eerdere behandeling met chemotherapie of radiotherapie

Een volledige lichamelijk onderzoek met:

- Speciale aandacht voor: huidafwijkingen (petechiën, hematomen, chloromen/leukemia cutis, Sweet syndroom en erythema nodosum), lymfadenopathie, splenomegalie, gingivahypertrofie, testisvergroting, koorts, mond/gebit, infectiehaarden w.o. perianale regio, hoofdpijn en neurologische uitval
- Speciale aandacht voor afwijkingen geassocieerd met erfelijke aanleg voor leukemie: wratten, lymfoedeem, vroege grijsheid, afwijkingen mondslijmvlies/nagels, hypo-/hyper pigmentatie huid, leukoplakie
- Performance status (WHO)
- Fundoscopie bij verdenking op hyperviscositeit (bv bij WBC > 100 x 10<sup>9</sup>/L) en bloedingen

### 2.1.2. Laboratoriumonderzoek

Bloed

- Hb, MCV, Leukocyten (inclusief differentiatie), Trombocyten, Reticulocyten, Haptoglobine
- Kreatinine, Urinezuur, Natrium, Kalium, Calcium, Fosfaat, Magnesium
- ALAT, ASAT, Bilirubine, AF, gGT
- CRP, Glucose
- PT, APTT, fibrinogeen en D-dimeren (altijd)
- Bloedgroeytypering (bij nieuwe patiënten 2x)
- HLA-typering: klasse I (A/B/C) (bij indicatie allo HCT en indien HLA antistoffen met refractair zijn op trombocytentransfusie)
- HLA-typering: klasse II (DR/DQ) (bij indicatie allo HCT)
- HLA-typering: hoge resolutie (bij indicatie allo HCT)
- bij dry trap bij beenmergaspiratie: morfologie, immunofenotypering, cytogenetica en moleculaire diagnostiek op perifeer bloed verrichten

Serologie:

- Virus: HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, VZV
- Lues, toxoplasmose (op indicatie)
- Bij reizigers of patiënten uit endemische gebieden: overweeg specifieke diagnostiek naar tuberculose, strongyloïdes, schistosomiasis

Microbiologie:

- SDD / surveillance kweken (naar lokaal gebruik)

Urine:

- Op indicatie urine screening en sediment

### 2.1.3: Overig onderzoek

- ECG (let op QT-verlenging)
- X-thorax

Met name als intensieve therapie wordt overwogen:

- Longfunctie: op indicatie
- Cardiale ejectiefractie: op indicatie
- ICC Kaakchirurgie: op indicatie
- CT-sinus of ICC KNO (op indicatie)
- LP (bij neurologische klachten, extra-medullaire manifestaties en hyperleukocytose - zie ook module 8.1)
- HCT-CI volgens Sorrow
- Op indicatie: geriatrische en cognitieve evaluatie
- Fertilitetsonderzoek/ -preservatie (bij intensieve therapie en jonge leeftijd)
  - Semencryopreservatie
  - ICC Gynaecoloog: fertilitetsadvisering/counseling; zie richtlijn fertilitetsbehoud bij vrouwen met kanker ([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertilitetsbehoud\\_bij\\_vrouwen\\_met\\_kanker/tumorspecifieke\\_interventies/hemato\\_oncologie/acute\\_myeloide\\_leukemie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertilitetsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker/tumorspecifieke_interventies/hemato_oncologie/acute_myeloide_leukemie.html))
- Moleculair onderzoek naar genetische predispositie als daar in de anamnese of bij lichamelijk onderzoek aanwijzingen voor bestaan

### 2.2: Beenmergonderzoek

Bij alle patiënten waarbij behandeling (anders dan ondersteunende zorg en hydroxycarbamide) wordt overwogen dienen alle onderstaande onderzoeken plaats te vinden.

#### 2.2.1: Cytomorfologie

Betrouwbare cytomorfologie is mogelijk bij een telling van minimaal 500 kernhoudende cellen in het beenmergaspiraats en 200 leukocyten in het bloeduitstrijkje.

Voor de criteria wordt verwezen naar module 1.

#### 2.2.2: Immunofenotypering inclusief LAIP bepaling

Flowcytometrie wordt gebruikt om AML, ALL en MPAL te onderscheiden en om het leukemie geassocieerde immunofenotype (LAIP) vast te stellen. Het LAIP kan worden gebruikt om later meetbare residuale ziekte (MRD) te vervolgen. Belangrijke merkers die hiervoor worden gebruikte staan hieronder:

- Precursormerkers: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
- Granulocytenmerkers: CD65, MPO
- Monocytenmerkers: CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD64

- Megakaryocytenmerkers: CD41, CD61
- Erytrocytenmerkers: CD235a (glycoforine), CD36, CD71
- Lymphoidemerkers: CD3, cyCD3, CD19, cyCD79a, CD10, cyCD22, CD56, CD7, cyIgM en sIgM, TdT

### 2.2.3: Cytogenetica

Cytogenetisch onderzoek wordt op de klassieke wijze verricht volgens de banderingspatronen van chromosomen in de metafase van de celdeling en eventueel middels FISH of SNP-array.

De in te zetten onderzoeken worden bepaald door de WHO-classificatie zoals beschreven in module 1.

### 2.2.4: Moleculaire diagnostiek

Moleculaire diagnostiek vindt plaats door middel van PCR en/ of “next generation sequencing” (NGS) teneinde specifieke genmutaties en eventueel genfusies te identificeren. De minimaal in te zetten onderzoeken worden bepaald door de WHO-classificatie (module 1) en mutaties waarvoor specifieke geneesmiddelen beschikbaar zijn (module 4). Bij de verdenking op een AML-predispositiesyndroom met specifieke mutaties in de kiembaan dient kiembaanonderzoek te gebeuren, bijvoorbeeld van wangslimvlies, speeksel of fibroblasten van de patiënt of door het herhalen van de mutatieanalyse in een remissiebeenmerg.

### 2.2.5: Pathologie

Bij voorkeur wordt bij diagnose een botbiopt (crista iliaca posterior superior) verricht ter beoordeling van cellulariteit, mate van fibrosering en dysplasie. Bij een dry tap dient altijd een botbiopt verricht te worden. Hierbij dient ook een rolpreparaat voor cytomorfologie gemaakt te worden.

### 2.2.6: Biobank

Waar mogelijk dient (na goedkeuring door de patiënt (informed consent)) perifeer bloed en beenmerg voor studie gerelateerd onderzoek en/ of de biobank verzameld te worden.

## 2.3: Diagnostiek ter evaluatie van de behandeling

Ten aanzien van het beenmergonderzoek geldt, dat bij de eerste intensieve behandeling tussen dag 15 -28 (+2 dagen) morfologische (eventueel in combinatie met immunofenotypische) evaluatie dient plaats te vinden om te beoordelen of de blasten geklaard zijn, teneinde te kunnen beslissen over een eventuele doorstart met een tweede intensieve chemotherapiekuur. Hierbij dient niet blind gevaren te worden op het percentage blasten in het beenmerg, maar moet ook de cellulariteit van het beenmerg bij de beoordeling worden meegenomen.

Bij persisterende ziekte is het uitdrukkelijke advies om direct met de tweede inductiekuur te starten, tenzij er sprake is van:

- Een ernstige mucositis, dan is het advies uitstel tot herstel
- Een *TP53* mutatie is aangetoond, dan is te overwegen de behandeling te vervolgen met een hypomethylerende therapie.

Het beenmergonderzoek voor responseevaluatie vindt plaats bij re-populatie (in de praktijk vaak rond dag 28) of bij uitblijven van re-populatie uiterlijk op dag 35 (na 1<sup>e</sup> inductie kuur: morfologie; na 2<sup>e</sup> inductiekuur: morfologie, bij persisterende aplasie ook beenmergbiopsie, immunofenotypering ter bepaling van MRD, moleculair onderzoek ter bepaling van MRD (*NPM1* mutatie), eventueel bij eerdere afwijkingen cytogenetica en/ of moleculaire diagnostiek). In het geval van behandeling met hypomethylerende therapie (met name bij 10 dagen decitabine) is het advies om het eerste beenmergonderzoek op dag 28 (+/- 3 dagen) te verrichten. Bij azacitidine is de behandeling pragmatisch en wordt vooral gevaren op het perifere bloedbeeld.

#### 2.4: Diagnostiek bij recidief

Bij recidief ziekte kan er sprake zijn van:

- Terugkeer van de oorspronkelijke kloon
- Het uitgroeien van een eerdere subkloon, met eventueel nieuwe genetische veranderingen
- Secundaire AML met volledig nieuwe genetische opmaak

Derhalve dient bij recidief ziekte de diagnostiek naar moleculaire afwijkingen, die potentiële behandelconsequenties hebben (bijvoorbeeld FLT3 mutaties), herhaald te worden.

#### **Literatuurverantwoording**

1. Arber D.A., et al. The 2016 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-24
2. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-44
3. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474.
4. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712.
5. Abdulrahman AA, et al. Is a 500-cell count necessary for bone marrow differentials?: a proposed analytical method for validating a lower cutoff. *Am J Clin Pathol*. 2018;150:84e91.
6. Bene MC, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative

- disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011;25: 567e574.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-2074.
  8. Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23): 2209-2221.
  9. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker/tumorspecifieke interventies/hemato oncologie/acute myeloide](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker/tumorspecifieke_interventies/hemato_oncologie/acute_myeloide)

# Module 3 Risicoclassificatie en prognose

## In welke risicogroepen worden patiënten ingedeeld en wat is de bijbehorende prognose?

### Aanbevelingen

Het risicoprofiel wordt bepaald aan de hand van de risicoclassificatie van het Europees Leukemie Netwerk (ELN), hiervoor zijn klassieke karyotypering en moleculaire analyse van <i>NPM1</i> , <i>CEBPA</i> , <i>FLT3</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ASXL1</i> en <i>TP53</i> essentieel.	SORT nvt ELN-richtlijn
De prognose is sterk afhankelijk van het risicoprofiel en leeftijd	SORT A

### Onderbouwing

Bij alle patiënten met een AML dient de risicogroep bepaald te worden. Voor patiënten die in klinische studies worden behandeld, wordt de risicoclassificatie van de betreffende studie aangehouden. Buiten studieverband geldt de ELN 2017 risicoclassificatie.

#### 3.1: Risicoclassificatie

##### Risicoclassificatie volgens ELN 2017

Risicogroep	Genetische afwijkingen
Gunstig	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> gemuteerd <i>NPM1</i> zonder <i>FLT3-ITD</i> of met lage allelische ratio (< 0.5) , bi-allelisch gemuteerd <i>CEBPA</i>
Intermediair	gemuteerd <i>NPM1</i> met <i>FLT3-ITD</i> met hoge allelische ratio (≥ 0.5) wild-type <i>NPM1</i> zonder <i>FLT3-ITD</i> of met <i>FLT3-ITD</i> met lage allelische ratio (< 0.5) (en zonder andere ongunstige genetische eigenschappen) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> cytogenetische afwijkingen niet geclassificeerd als gunstig of ongunstig
Ongunstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> bevattende translocaties t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) of t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i> -5 of del(5q) -7 -17/abn (17p) complex karyotype (≥ 3 chromosomale afwijkingen)*, monosomaal karyotype**,



	wild-type <i>NPM1</i> en <i>FLT3</i> -ITD met hoge allelische ratio*** ( $\geq 0.5$ ), gemuteerd <i>RUNX1</i> (behalve in combinatie met gunstige merkers) gemuteerd <i>ASXL1</i> (behalve in combinatie met gunstige merkers) gemuteerd <i>TP53</i>
--	---

\* **Complex karyotype**: drie of meer niet gerelateerde chromosomale afwijkingen in de afwezigheid van 1 van de genetische afwijkingen volgens WHO gedefinieerd als “AML with recurrent genetic abnormalities”: i.e. (t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML with BCR-ABL1)

\*\* **Monosomaal karyotype**: aanwezigheid van een enkele monosomie (met uitzondering van X of Y) in combinatie met minimaal een additionele monosomie of structurele chromosomale afwijking.

\*\*\* **FLT3 allelische ratio**: semi kwantitatieve bepaling van de FLT3-ITD allel ratio (gebruik makend van DNA-fragment analyse) is bepaald als ratio van de “area under de curve” (AUC) FLT3-ITD gedeeld door de AUC FLT3-wild type.

### Toevoegingen aan de risicoclassificatie van het ELN

In de ELN-classificatie worden een aantal prognostische factoren niet genoemd:

- Er zijn data die laten zien dat patiënten met t(8;21) en een *KIT* mutatie een slechtere prognose hebben en beschouwd zouden kunnen worden als intermediair risico.
- Additionele mutaties in *FLT3* en *DNMT3A* of *WT1* hebben een ongunstige impact op de overleving bij AML-patiënten met gemuteerd *NPM1*. Als gevaren wordt op MRD van de *NPM1* mutatie na 2 kuren, dan wordt dit effect mogelijk opgeheven en is alleen de aanwezigheid van *NPM1* mutant MRD een onafhankelijke prognostische factor. Er zijn echter recente data bij oudere AML patiënten die zijn behandeld met intensieve chemotherapie, dat in de genetische context van een *NPM1* mutatie met een *DNMT3a* mutatie de waarde van moleculaire MRD op *NPM1* niet voorspellend is (hoge recidiefkans ondanks MRD negativiteit).
- Naast genoemde genetische factoren hebben in retrospectieve analyses van HOVON-data hyperleukocytose bij diagnose (leukocyten  $\geq 100$ ) en het niet bereiken van een CR na kuur 1 (CR<sub>1</sub>) onafhankelijke prognostische betekenis voor EFS en OS, specifiek in de intermediaire risicogroep van de ELN2017-classificatie. Deze prognostische betekenis lijkt onafhankelijk van de MRD status na kuur 2. Verder was deze prognostische betekenis veel minder sterk in de gunstige risicogroep.

### 3.2: Prognose

Onderstaande tabellen geven een grove inschatting van de prognose op basis van leeftijd en de risicogroep geclassificeerd volgens de ELN-2017 criteria.

#### Patiënten tot en met 60 jaar

ELN2017	Kans op CR	5-jaars overleving
Gunstig	> 80%	60-70%
Intermediair	60-70%	35-45%
Ongunstig	40-50%	20%

## Patiënten ouder dan 60 jaar

ELN2017	Kans op CR	5-jaars overleving
Gunstig	60-70%	30-40%
Intermediair	50-60%	10-20%
Ongunstig	30-40%	< 10%

### Literatuurverantwoording

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
2. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474.
3. Herold T, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European Leukemia Net genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020. doi.org/10.1038/s41375-020-0806-0
4. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712
5. O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957.
6. Löwenberg B, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *NEJM*. 2011;364:1027-1036 [HOVON 42]
7. Löwenberg B, et al. Addition of lenalidomide to intensive treatment in younger and middle-aged adults with newly diagnosed AML-the HOVON-SAKK-132 trial. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):1110-1121 [HOVON 132]
8. Ossenkoppele G, et al. Lenalidomide added to standard intensive treatment for older patients with AML and high-risk MDS. *Leukemia*. 2020;34(7):1751-1759 [HOVON 103]
9. Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-21.
10. Patel JP, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 366(12):1079-1089
11. Bhatt VR, et al. Early mortality and overall survival of acute myeloid leukemia based on facility type. *Am J Hematol*. 2017;92:764-771.
12. Ostronoff F, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 2015;33:1157-64.
13. Schlenk RF, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1909-18.
14. Büchner, T, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:61-69.

15. Eisfeld et al. Additional gene mutations may refine the 2017 European LeukemiaNet classification in adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged < 60 years. *Leukemia* 2020; 34:3215-3227
16. Paschka P, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a cancer and leukemia Group B study. *JCO* 2006; 24:3904-3911
17. Heiblig M, et al. Impact of DNMT3A status on induction NPM1 MRD predictive value on survival in elderly AML patients treated intensively. *ASH 2020*: abstract 462.

# Module 4: 1e Lijns-behandeling

## 4.1. Wat is de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die fit zijn voor intensieve therapie?

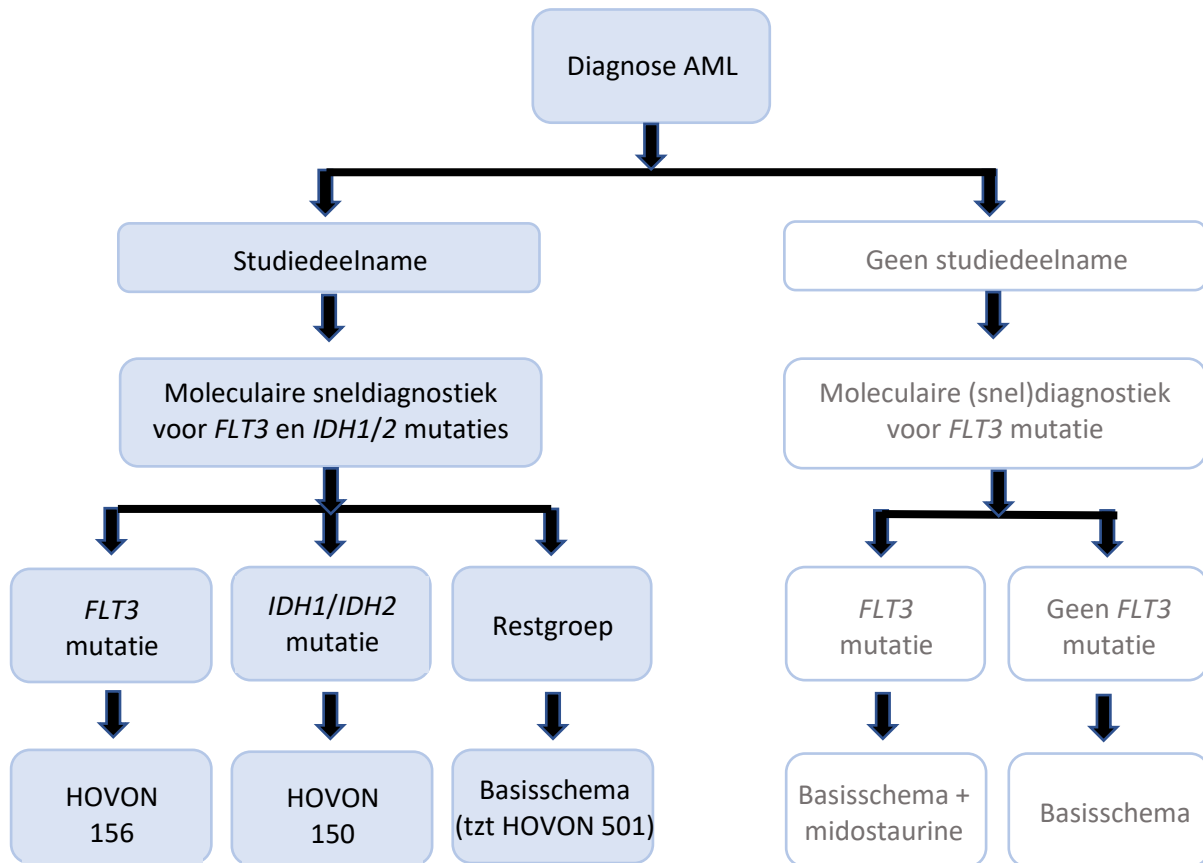
### Aanbevelingen

Behandeling van AML vindt zoveel mogelijk in studieverband plaats	SORT nvt
De basisbehandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde AML die fit is voor intensieve chemotherapie bestaat in principe uit twee inductiekuren gevolgd door een risico gestuurde consolidatiebehandeling.	SORT A
De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde AML met een <i>FLT3</i> mutatie die fit is voor intensieve chemotherapie bestaat uit de basisbehandeling gecombineerd met midostaurine.	SORT A
De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een laag of intermediair risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) en arsenicumtrioxide (ATO)	SORT A
De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een hoog risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) gecombineerd met chemotherapie	SORT A
Onderhoudsbehandeling met azacitidine kan overwogen worden voor patiënten die in remissie zijn gebracht met intensieve chemotherapie maar die niet in aanmerking komen voor een allogene hematopoïetische stamcel transplantatie	SORT A

### Onderbouwing

Volgens de huidige inzichten (zie ook ELN 2017 aanbevelingen) is voor fitte patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML intensieve chemotherapie het meest effectief en de voorkeursbehandeling. Deze modaliteit geeft het hoogste percentage complete remissies en ook de beste overlevingskans. De keuze voor intensieve chemotherapie is niet (meer) afhankelijk van leeftijd, wel van de geschiktheid (lichamelijke en geestelijke gesteldheid) en de voorkeur van de patiënt.

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML dienen zo veel mogelijk behandeld te worden in studieverband. Buiten trialverband geldt, dat de controle-arm van de lopende studie als standaardbehandeling wordt beschouwd.



#### 4.1.1. Basisschema

Het basisschema bestaat uit twee remissie-inductiekuuren en een consolidatiebehandeling. De eerste remissie-inductiekuur bestaat uit een continue infusie van cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> gedurende 7 dagen en daunorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-3 (3 uur infusie).

De tweede remissie-inductiekuur bestaat uit twee giften cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup> (3 uur infusie) per 24 uur, gedurende 6 dagen. Bij patiënten tot en met 60 jaar wordt daunorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 t/m 3 (3 uur infusie) toegevoegd. Bij patiënten vanaf 61 jaar wordt geen daunorubicine gegeven (en bestaat de kuur enkel uit de cytarabine). Er zijn geen aanwijzingen dat doses cytarabine hoger dan 1000 mg/m<sup>2</sup> effectiever zijn.

Indien daunorubicine niet beschikbaar is, dan kan deze vervangen worden door amsacrine (120 mg/m<sup>2</sup>; 1 uur infusie; dag 4-6 (of dag 5-7)) of idarubicine (12 mg/m<sup>2</sup>; 3 uur infusie; dag 4-6 (of dag 5-7)).

Indien patiënten na een eerste inductiekuur hun blasten niet hebben geklaard (geen: CR/ CRi/ MLFS) is het uitdrukkelijk advies om zo snel mogelijk (na herstel van niet-

hematologische toxiciteit; met name mucositis) een doorstart te maken met de tweede inductiekuur. Met deze aanpak worden goede resultaten bereikt met hoge CR/ CRi kans en lage vroege sterfte. Ook de ELN benadrukt het belang van twee inductiekuren. Ongeveer 20% van de remissies wordt pas na 2 intensieve chemokuren bereikt.

De consolidatiebehandeling is afhankelijk van het risicoprofiel van de patiënt (zie module 5.1).

#### Gemtuzumab ozogamicine

Een recente meta-analyse toonde een gunstig effect van gemtuzumab ozogamicine (GO) aan bij patiënten met een AML met een ELN gunstig risicoprofiel (5 jaars overleving 76% vs 55%). Het advies van de werkgroep is om ook deze patiënten in lopende HOVON studies te behandelen. Indien deelname niet mogelijk is kan buiten studieverband op basis van deze data gebruik van GO (alléén in de eerste kuur gedurende 3 dagen 3 mg/m<sup>2</sup> (max 5 mg), dag 1, 4 en 7) in de behandeling van core-binding-factor (CBF) AML overwogen worden, waarbij aangetekend dient te worden dat: 1) de meerwaarde in de setting van autologe SCT bij AML niet is aangetoond (GO in de post-remissie fase voorafgaande aan een autologe SCT leidde niet tot verbetering van uitkomsten in een fase 3 trial); 2) gebruik van GO geassocieerd is met SOS/ VOD wat de geschiktheid voor/ het beloop van autologe SCT zou kunnen compliceren; 3) er weinig data zijn over de invloed van GO op stamcelverzameling.

#### AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen of therapie gerelateerde AML

Het advies van de werkgroep is om patiënten met een AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen (AML-MRC) en met therapie gerelateerde AML (t-AML) volgens de lopende HOVON studies te behandelen.

Indien patiënten niet in aanmerking komen voor een studie kan voor deze twee subgroepen liposomale formulering daunorubicine/ cytarabine (Vyxeos®) worden voorgeschreven in plaats van het standaard basisschema.

De registratie en vergoeding is gebaseerd op een gerandomiseerde fase 3 studie waarbij Vyxeos is vergeleken met een "3+7" schema. De uitkomsten, te weten CR/CRi, 1-jaar- en 5 jaarsoverleving waren allen beter voor de interventiearm (resp. 48% vs 33%; 42% vs 28% en 18% vs 8%). Een kanttekening bij de interpretatie van deze studie is het feit dat in de controlearm in de inductiekuur een lagere dosis cytarabine (100 mg/m<sup>2</sup>) werd gegeven dan het basis schema zoals die door HOVON wordt gebruikt (200 mg/m<sup>2</sup>). Ook de controlearm van de 2<sup>e</sup> inductiekuur bevatte een lagere dosis cytarabine (100 mg/m<sup>2</sup> ipv 2000 mg/m<sup>2</sup>). In eerdere studies is echter geen voordeel van de hogere doses cytarabine voor de leeftijdsgroep 60-75 jaar, die in deze studie geïnccludeerd werden, aangetoond

Vyxeos is een liposomale toedieningsvorm van cytarabine en daunorubicine in een gefixeerde 5:1 molaire ratio. Het wordt iv toegediend in 90 minuten. De inductiekuur bestaat uit Vyxeos daunorubicine 44 mg per m<sup>2</sup> / cytarabine 100 mg per m<sup>2</sup> gegeven op dag 1, 3 en 5. Bij onvoldoende respons kan de inductiekuur (maximaal een keer) worden herhaald waarbij enkel dag 1 en 3 gegeven worden.

Bij goede respons kan bij voldoende herstel van de perifere bloedwaarden ( $ANC > 0,5 \times 10^9/l$  en trombocyten  $> 50 \times 10^9/l$ ) ongeveer 5-8 weken na start van de inductiekuur worden gestart met de consolidatiekuur. Deze bestaat uit Vyxeos daunorubicine 29 mg per  $m^2$  / cytarabine 65 mg per  $m^2$  en wordt gegeven op dag 1 en 3. Ook deze kuur kan eventueel herhaald worden.

#### 4.1.2: *FLT3* mutaties

*FLT3* mutaties komen bij ongeveer 30% van de AML patiënten voor (*FLT3-ITD* (Internal Tandem Duplicatie) ongeveer 25% en *FLT3-TKD* (Tyrosine Kinase Domein) mutatie in ongeveer 5%).

Patiënten met *FLT3* mutaties worden bij voorkeur behandeld in de HOVON 156 studie. In deze internationale, multicenter, open-label gerandomiseerde fase III studie wordt midostaurine (2 dd 50 mg po, dag 8-21) vergeleken met gilteritinib (1 dd 120 mg po, dag 8-21), beiden in combinatie met het basisschema. In beide armen wordt ongeacht de consolidatiebehandeling tevens een jaar onderhoudsbehandeling met de toegewezen *FLT3* remmer gegeven.

Patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling in de HOVON 156 studie of afzien van studiedeelname, maar wel in aanmerking komen voor intensieve behandeling worden behandeld met het basisschema plus midostaurine 2 dd 50 mg, dag 8-21. In tegenstelling tot de HOVON 156 studie krijgen patiënten buiten studieverband geen onderhoudsbehandeling met midostaurine na een allogene hematopoëtische cel transplantatie. Wel is er een registratie voor onderhoudsbehandeling gedurende een jaar (2 dd 50 mg) na autologe hematopoëtische cel transplantatie en na consolidatie met intensieve chemotherapie.

Bovenstaande behandeling is gebaseerd op een grote internationale, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III studie (RATIFY trial) waarin is aangetoond, dat patiënten met *FLT3-ITD* of *FLT3-TKD* mutaties een significant betere overleving (8% toename ten opzichte van placebo-arm) hebben als de tyrosinekinaseremmer midostaurine wordt toegevoegd aan intensieve chemotherapie (HR 0.78). Dit voordeel was consistent in alle subgroepen en onafhankelijk van consolidatie met een allogene hematopoëtische stamcel transplantatie. Het aantal bijwerkingen (SAE) was niet significant verschillend.

#### 4.1.3: *IDH1* en *IDH2* mutaties

*IDH 1* en *2* mutaties komen (samen) bij ongeveer 20% van de AML patiënten voor (iets minder bij jongere patiënten, iets meer bij oudere patiënten).

Patiënten met *IDH1* of *IDH2* mutaties worden bij voorkeur behandeld in de HOVON 150 studie. In deze internationale, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III studie wordt bij een *IDH1* mutatie ivosidenib (1 dd 500 mg, vanaf dag 1 continu) vergeleken met placebo (in combinatie met het basisschema) en bij een *IDH2* mutatie enasidenib (1 dd 100 mg, vanaf dag 1 continu) met placebo (in combinatie met het basisschema). In beide gevallen wordt ongeacht de consolidatiebehandeling tevens twee jaar onderhoudsbehandeling met de betreffende *IDH*-remmer of placebo gegeven.

Van de *IDH1* remmer ivosidenib en de *IDH2* remmer enasidenib is effect aangetoond (monotherapie) bij relapsed/ refractaire AML patiënten. Het effect van deze middelen in de eerste lijn combinatie met intensieve chemotherapie is tot dusver alleen onderzocht in een fase 1 studie zonder gerandomiseerde controlegroep. Daarom zijn IDH-remmers in Nederland in de eerste lijn buiten studieverband niet verkrijgbaar voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde AML.

#### 4.1.4: *TP53* mutatie

Mutaties in *TP53* zijn geassocieerd met complexe cytogenetische afwijkingen en komen bij ongeveer 10% van de AML patiënten voor. Deze mutaties zijn geassocieerd met een zeer sombere prognose (3-jaars overleving inclusief allogene hematopoëtische stamceltransplantatie 0-15%). Bij MDS- patiënten is aangetoond dat vooral patiënten die geen wt *TP53* allel meer hebben, de prognose heel slecht is. Uit niet gepubliceerd onderzoek binnen de HOVON leukemiegroep blijkt ook dat de prognose voor AML patiënten met een *TP53* mutatie heel slecht is (N = 230), vooral binnen de zogenoemde genetisch instabiele *TP53* subgroep met een complex karyotype. Deze uitkomst is onafhankelijk van de VAF. Een subgroep, genetisch stabiele patiënten, heeft een significant lagere kans op recidief ziekte en derhalve een betere overleving.

Door nog onbegrepen redenen zijn patiënten met een *TP53*-mutatie relatief gevoelig voor behandeling met decitabine. Het percentage remissies bij decitabine behandeling is relatief hoog maar van korte duur.

Bij persisterende ziekte na een intensieve inductiekuur en aanwezigheid van een *TP53* mutatie kan worden overwogen 10 dagen decitabine te geven.

Er zijn fase 1 en 2 studies gaande met magrolimab (een antistof gericht tegen CD47), APR-246 (een molecuul dat de door de *TP53* mutatie geïnduceerde conformatie verandering kan herstellen) en flotetuzumab (een bispecifieke antistof gericht tegen CD123 en CD3) die hoopgevende resultaten laten zien. Deze middelen zijn buiten studie verband niet beschikbaar.

#### 4.1.5: Restgroep in studieverband

Patiënten zonder *FLT3* of *IDH1* of *IDH2* mutaties worden bij voorkeur behandeld in de (binnenkort te openen) HOVON 501 studie. Bij deze studie wordt de BCL2-remmer venetoclax of een placebo toegevoegd aan het basis schema.

#### 4.1.6: Onderhouds-/ overbruggingsbehandeling

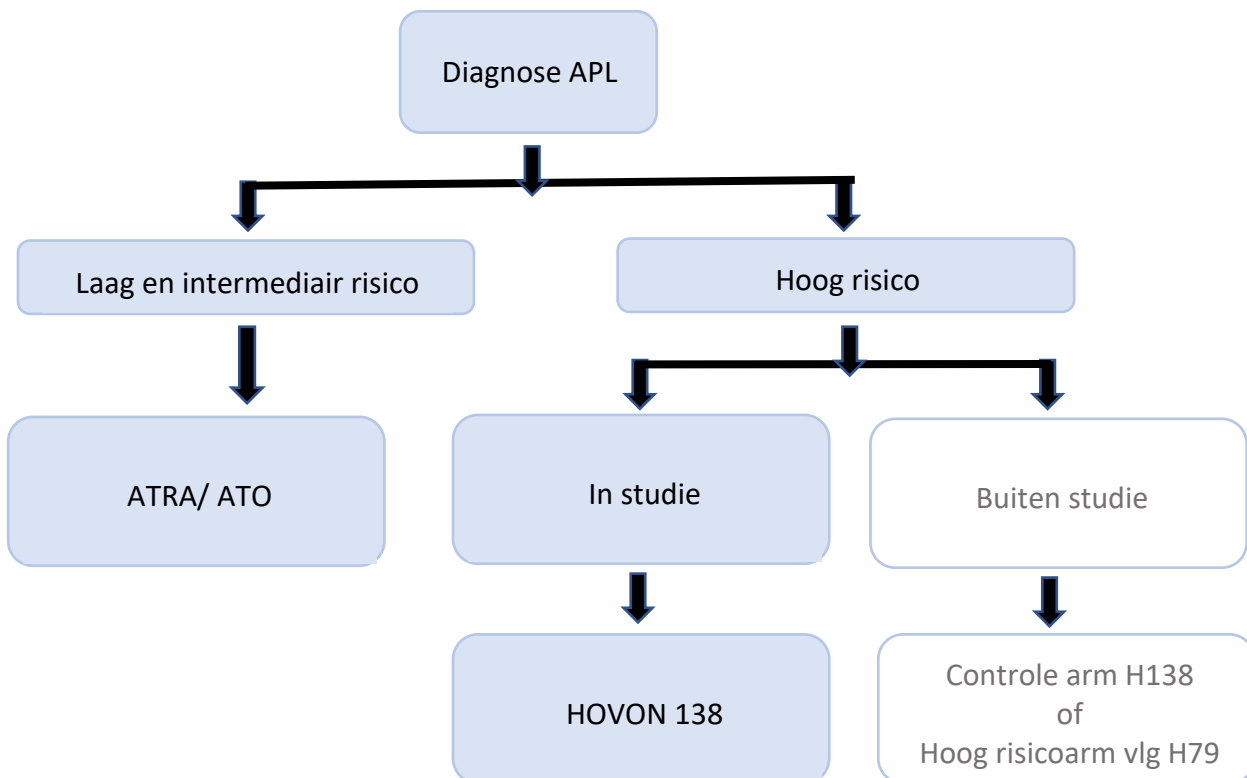
Bij patiënten die in remissie zijn gekomen na intensieve chemotherapie, maar niet (direct) in aanmerking komen voor een allogene SCT, verlengt onderhoudsbehandeling met azacitidine 50 mg/m<sup>2</sup> sc gedurende 5 dagen per 4 weken de progressievrije overleving



(uitkomst van de HOVON 97 studie). Derhalve kan in deze situatie azacitidine overwogen worden.

De prospectief gerandomiseerde QUAZAR studie heeft een significant overlevingsvoordeel laten zien van onderhoudsbehandeling met een orale formulering van azacitidine (CC-486) bij patiënten die na inductiebehandeling niet in aanmerking kwamen voor een allogene SCT. Op basis van deze studie adviseert de werkgroep onderhoudsbehandeling met CC-486 voor patiënten die met intensieve chemotherapie een remissie hebben bereikt maar niet in aanmerking komen voor een allogene hematopoiëtische celtransplantatie. Het vergoedingstraject loopt voor oraal azacitidine. Indien de vergoeding geregeld is dan heeft oraal azacitidine de voorkeur van de werkgroep, omdat alleen voor oraal azacitidine een significant betere OS ten opzichte van de controle-arm is aangetoond. Voor subcutaan gegeven azacitidine is alleen een betere DFS (en niet OS) ten opzichte van de controle arm aangetoond. Tevens is oraal azacitidine gemakkelijker voor de patiënt.

#### 4.1.7: Acute PromyelocytenLeukemie (APL)



Acute promyelocyten leukemie (APL) verdient extra aandacht gezien de karakteristieke klinische presentatie (met stollingscomplicaties, zowel trombose als ook bloedingen, als DIS) en een uitzonderlijke therapiegevoeligheid voor transretinoïden (all-transretinoïnezuur = ATRA) en arsenicumtrioxide (ATO).

Het ziektebeeld varieert in prevalentie. In de Noord-Europese landen komt het slechts in een gering percentage (5-8%) van de AML voor terwijl de incidentie in de Zuid-Europese en Latijns-Amerikaanse landen significant hoger (15-30%) ligt.

Bij de geringste verdenking op een APL (op basis van morfologie: blasten met “takkenbossen” (cave variant: agranulair of fijne, stofachtige rode granula, sterk gelobde kern); kliniek met bloedingen en/of DIS) dient zonder enig uitstel ATRA (45 mg/m<sup>2</sup> per dag verdeeld over 2 giften) gegeven te worden en dient de patiënt te worden overgeplaatst naar een APL-behandelcentrum (echelon A en B).

Bij de behandeling van een APL is speciale aandacht nodig voor:

- Het APL-differentiatiesyndroom (A-DS; zie module 8.3);
- Stollingsafwijkingen (symptomatische trombose 5%, (fatale) bloedingen 5-10%);
- Er dient géén profylactische antistolling of tranexaminezuur gegeven te worden;
- streefwaarden eerste 10 dagen Hb > 5,5 mmol/L en T > 30x10<sup>9</sup>/L (NB: bij hoog risico op bloeding (i.e. > 70 jaar; leucocyten > 10x10<sup>9</sup>/L; kreat > 140 umol/L) dan T > 50x10<sup>9</sup>/L);
- evt FFP's of cyroprecipitaat ter correctie van fibrinogeen (doel boven de 1-1.5 g/L);
- geen centraal veneuze lijn plaatsen en/of aferese;
- Pseudotumor cerebri = verhoogde intracerebrale liquordruk door ATRA (behandeling: tijdelijk staken ATRA, start dexamethason 2 dd 5 mg)

APL wordt onderverdeeld in drie groepen (Sanz score):

- Laag risico: WBC ≤ 10x10<sup>9</sup>/L en trombocyten > 40x10<sup>9</sup>/L
- Intermediair risico: WBC ≤ 10x10<sup>9</sup>/L en trombocyten ≤ 40x10<sup>9</sup>/L
- Hoog risico: WBC > 10x10<sup>9</sup>/L

De behandeling is afhankelijk van deze risico-indeling.

De eerste- en tweedelijnsbehandeling voor patiënten met laag en intermediair risico APL bestaat uit ATO en ATRA.

Tijdens de inductiebehandeling wordt ATO 0,15 mg/kg per dag gecombineerd met ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> verdeeld over twee giften per dag. Bij een leukocytose van 10-50 x 10<sup>9</sup>/L wordt hydroxycarbamide 4 dd 500 mg toegevoegd, bij leukocyten >50 x 10<sup>9</sup>/L dient de dosering hydroxycarbamide 4 dd 1000 mg te zijn. De hydroxycarbamide wordt gestaakt indien de leukocyten zijn gedaald naar <10 x 10<sup>9</sup>/L.

Ter voorkoming van het APL-differentiatie-syndroom moeten dexamethason of prednisolon worden gegeven (zie module 8.3).

De inductiebehandeling met ATO en ATRA wordt gecontinueerd tot aan het behalen van een complete morfologische remissie (CR: < 5% myeloblasten en geen abnormale promyelocyten), maar minimaal 28 dagen. Indien nog geen CR is bereikt wordt de behandeling telkens met een week verlengd tot maximaal 60 dagen. Bij het behalen van een CR worden beide middelen gestaakt en wordt de remissie bevestigd na hematologisch herstel (neutrofielen > 1\*10<sup>9</sup>/L en trombocyten > 100\*10<sup>9</sup>/L).

### Consolidatiebehandeling

Na het behalen van een complete remissie en herstel van het bloedbeeld begint de consolidatiebehandeling. Deze behandeling bestaat uit vier gelijke blokken waarbij ATO 0,15 mg/kg per dag gedurende 5 dagen per week, gedurende 4 weken gegeven wordt, gevolgd door 4 weken rust. De ATRA wordt in 7 gelijke blokken van 45 mg/m<sup>2</sup> verdeeld over twee

giften per dag gegeven, gedurende 2 weken, gevolgd door 2 weken rust (zie module 12 voor schematische weergave).

Patiënten met een hoog risico APL worden bij voorkeur geïncludeerd in de HOVON 138 studie. Indien inclusie niet mogelijk is of als de patiënt niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek, dan vindt behandeling plaats volgens de hoog-risicoarm van de HOVON 79 studie, waarbij een inductiekuur wordt gevolgd door drie consolidatiekuren en twee jaar onderhoudsbehandeling.

De inductiekuur bestaat uit ATRA 45mg/m<sup>2</sup> verdeeld over twee giften per dag tot aan complete hematologische remissie, gecombineerd met idarubicine 12mg/m<sup>2</sup> op dag 2, 4, 6 en 8 (bij patiënten > 70 jaar dag 8 laten vervallen).

Bij een leukocytose (>10 x10<sup>9</sup>/L) tijdens de behandeling wordt hydroxycarbamide toegevoegd (leukocyten: 10-50 x10<sup>9</sup>/L dan 4 dd 500 mg; leukocyten >50 x10<sup>9</sup>/L dan 4 dd 1000 mg) totdat de leukocyten weer < 10 x 10<sup>9</sup>/L zijn.

De consolidatiekuren bestaan telkens uit: ATRA 45mg/m<sup>2</sup>, verdeeld over twee giften per dag, gedurende 15 dagen gecombineerd met:

- Cyclus 1: idarubicine (5 mg/m<sup>2</sup> dag 1-4) en cytarabine (1000 mg/m<sup>2</sup> dag 1-4)
- Cyclus 2: mitoxantrone (10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5)
- Cyclus 3: idarubicine (12 mg/m<sup>2</sup> op dag 1) en cytarabine (150 mg/m<sup>2</sup> s.c. à 8 uur, dag 1-4)

De onderhoudsbehandeling begint een maand na het hematologische herstel van de laatste consolidatiecyclus en duurt twee jaar. De onderhoudsbehandeling bestaat uit 6-mercaptopurine (1 dd 50 mg/m<sup>2</sup> p.o.) en MTX (15 mg/m<sup>2</sup> per week p.o.), voor dosisreducties zie module 12. Elke 3 maanden wordt bovenstaande onderbroken voor 15 dagen behandeling met ATRA (45mg/m<sup>2</sup> verdeeld over twee giften per dag, < 20 jaar 25 mg/m<sup>2</sup>).

Indien na de consolidatiebehandeling geen complete moleculaire remissie is bereikt, dan moet een tweedelijns therapie gestart worden. Deze is afhankelijk van de inductietherapie (dat wil zeggen ATO-ATRA of ATRA-Chemotherapie). De tweedelijns therapie dient gevolgd te worden door een consolidatietherapie middels een autologe HCT (voorkeur). Bij een persistierend positieve moleculaire test kan een allogene HCT overwogen worden.

#### De belangrijkste bijwerkingen van ATO zijn:

##### 1. QT-tijd verlenging.

Derhalve is het uitdrukkelijke advies om het ECG minimaal 1 keer per week te verrichten en in geval van tekenen van QT verlenging 2-3 keer per week.

Bij een QTc-tijd (berekend volgens de Framingham formule (QTc=QT+0.154\*(1000-RR)) boven > 450 ms voor mannen en > 460 voor vrouwen wordt (conform Lo-Coco NEJM 2014) geadviseerd de toediening van ATO en ook andere medicatie met invloed op QTc-tijd te onderbreken en elektrolyten waar nodig te corrigeren. Bij normalisatie van de QTc-tijd wordt de ATO hervat met een dosering van 0,075 mg/kg (50%) . Als in de eerste week geen verdere verlenging optreedt kan de ATO stapsgewijs wekelijks verder worden opgehoogd naar 0,11 mg/kg en uiteindelijk naar de volledige dosering. Aandacht voor normale waarden van de elektrolyten is hierbij ook van belang.

##### 2. Hepatotoxiciteit.

Bij graad 3-4 CTCAE hepatotoxiciteit (bilirubine en/of ASAT en/of AF > 5xULN) is het advies om de ATRA en/of ATO tijdelijk te staken. Deze kunnen met een dosering van 50% herstart worden als de leverwaarden zijn gedaald naar < 4xULN. Als dit gedurende een week goed gaat, mag de dosering ATRA en/of ATO op 100% worden hervat. Bij terugkeer van hepatotoxiciteit is het advies de middelen blijvend te staken.

#### Genetische varianten van APL

Over het algemeen zijn patiënten met alternatieve (RARA) fusiegenen ATRA-gevoelig en dienen zij te worden behandeld met standaard ATRA-gebaseerd therapie, zoals hierboven beschreven. Patiënten met varianten waarvan bekend is dat deze resistent zijn tegen ATRA moeten worden behandeld met standaard AML-inductietherapie. Zie tabel hieronder.

RARA fusie gen	ATRA gevoeligheid
<i>NuMA/RARA</i> t(11;17)	+
<i>NPM1/RARA</i> t(5;17)	+
<i>FIP1L1/RARA</i> t(4;17)	+
<i>STAT5b/RARA</i> (interstitial chromosome 17 deletion)	-
<i>PLZF/RARA</i> t(11;17)	-

#### 4.1.8: Zeldzame vormen van AML

##### Blastair dendritische cel neoplasie (BPDCN)

Een BPDCN wordt behandeld met ALL of AML gebaseerde chemotherapieschemata (eventueel zelfs NHL schemata) en de beste uitkomst wordt verkregen als geconsolideerd wordt met een allogene SCT.

Recent is tagraxofusp (12 ug/kg; dag 1-5, cyclusduur 21 dagen) door de FDA en EMA goedgekeurd. Tagraxofusp is een recombinant fusie eiwit van IL-3 en difterietoxine. Behandeling met tagraxofusp, met eventueel ook allogene hematopoïetische cel transplantatie als consolidatie, gaf 72% CR/ complete klinische respons (een specifiek voor de studie gedefinieerd eindpunt) en een 2 jaars-overleving van 52%. Thans loopt een registratieaanvraag voor de Nederlandse markt. Als dit middel beschikbaar komt in Nederland heeft een behandeling hiermee, in aanloop naar een allogene stamceltransplantatie, de voorkeur boven reguliere AML of ALL gebaseerde chemotherapieschema's.

##### Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL)

Over het algemeen wordt een ALL-behandeling geadviseerd (de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is gering), maar er kan ook gestart worden met een AML behandeling, gevolgd door allogene SCT. Indien een t(9;22) aanwezig is wordt een TKI aan de behandeling toegevoegd.

#### **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN

- recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
2. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712
  3. O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957.
  4. Döhner H, et al. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152.
  5. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147-56.
  6. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 ; 135(2):85-96.
  7. Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat acute myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. *Blood*. 2016 ; 128(4):488-496
  8. Bakst R, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3785-3793.
  9. Lancet JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692.
  10. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):767-74.
  11. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2541-52.
  12. Löwenberg B, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364:1027-36.
  13. Kharfan-Dabaja MA, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *Br J Haematol* 2017;179:781-789.
  14. Pemmaraju N, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2019;380:1628-1637.
  15. Stone RM, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.
  16. Hills RK, et al. The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy in Acute Myeloid Leukaemia : An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomised Trials in Adults. *Lancet Oncol*. 2014 Aug; 15(9): 986–996.
  17. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2015;125:2477- 2485
  18. Giles FJ et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;136:624-7.
  19. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020;135(2):85-96.
  20. Stein EM, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 2021;137(13):1792-1803
  21. Welch JS et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *NEJM*. 2016;375:2023-2036.

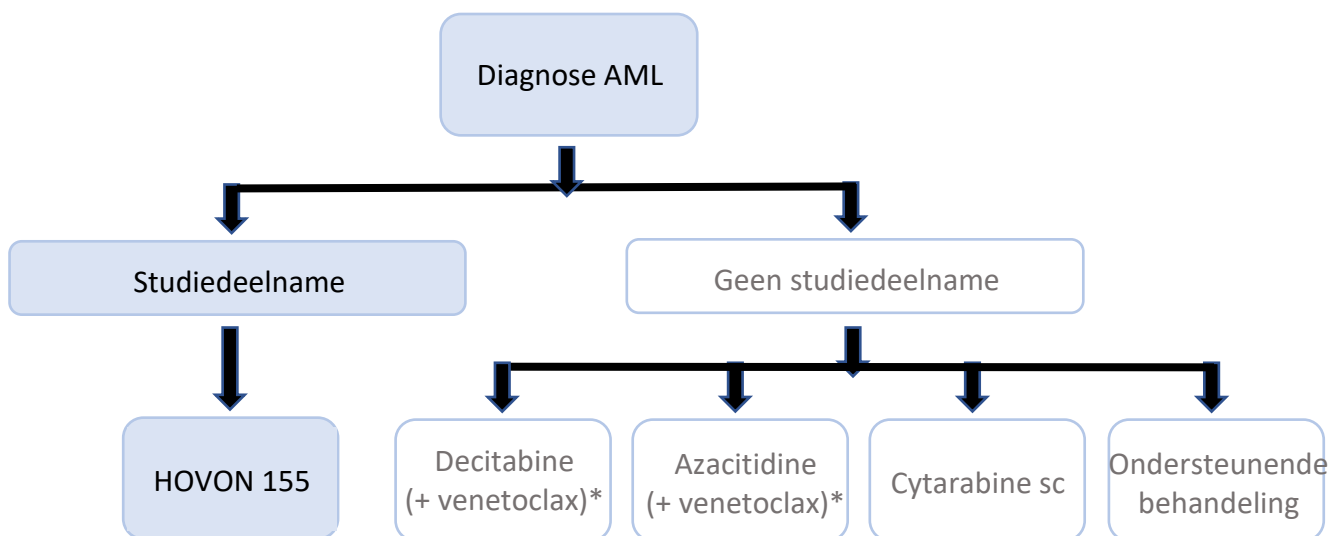
22. Huls Get al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019;133(13):1457-1464.
23. Wei AH et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2526-2537.
24. Avvisati G. How I treat newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011; 3, 1 (Dec. 2011), e2011064
25. Cicconi L et al. PML-RARA kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia*. 2016;30:1987-1992
26. Ganzel C, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *BMT*. 2016;51:1180-1183.
27. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current treatment of adult acute promyelocytic leukemia. *Br.J.Haematol*. 2016;172:841-854.
28. Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *NEJM* 2014;369:111-121.
29. Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009 Jan 22;113(4):775-83.
30. Paulson Ket al. Acute promyelocytic leukemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukemia referral centres: pan-Canadian epidemiological study.*Br.J.Haematol*. 2014;166: 660–666.
31. Platzbecker Uet al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia : final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *JCO*. 2017;35:605-612.
32. Sanz MAet al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-91.
33. Sanz MAet al. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004;104:3490-3.
34. Bernard E, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1549-1556.
35. Taylor J, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood*. 2019; 134(8): 678-687
36. Laribi K. et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood adv* 2020; 4(19): 4838-4848
37. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012; 12 1993-2002
38. Wolach O and Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2015; 125(16): 2477-2485
39. Wolach O and Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. *Curr Opin Hematol* 2020; 27:95-102
40. Fernandez HF, et al. Autologous transplantation gives encouraging results for young adults with favorable-risk acute myeloid leukemia, but is not improved with gemtuzumab ozogamicin. *Blood* 2011;117:5306-5313.

## 4.2. Wat is de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet fit zijn voor intensieve therapie?

### Aanbevelingen

Behandeling van AML vindt zo veel mogelijk in studieverband plaats	SORT nvt
Een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde AML die niet fit is voor intensieve chemotherapie maar wel (maximaal) behandeld wil worden heeft de keuze uit hypomethylerende middelen (azacitidine of decitabine) of lage dosis cytarabine. Beide behandelingen leveren overlevingswinst op ten opzichte van enkel ondersteunende behandeling.	SORT A
Toevoeging van venetoclax aan hypomethylerende therapie, zoals azacitidine, geeft een dusdanige verbetering van respons en mediane overleving ten opzichte van lage dosis cytarabine of azacitidine/ decitabine monotherapie dat venetoclax in combinatie met hypomethylerende therapie de standaardbehandeling is bij niet fitte (oudere) patiënten (vergoedingsdossier loopt).	SORT A

### Onderbouwing



\* in afwachting van vergoeding

Er zijn veel scoresystemen die de fysieke gesteldheid (in het Engels “fitness”) definiëren. Geen van allen zijn ideaal. De leukemiewerkgroep heeft ervoor gekozen om fitheid te beoordelen met behulp van de hematopoiëtische cel transplantatie co-morbiditeits index (HCT-CI score). Patiënten met een score van  $\geq 3$  (zonder meenemen van leeftijd) worden, gezien ca. 30% kans op overlijden tijdens de eerste 30 dagen bij intensieve behandeling, als ongeschikt voor intensieve behandeling beschouwd.

Internationaal worden de zogenaamde “Ferrara criteria” veel gebruikt. Hierin is “niet fit voor intensieve chemotherapie” vooral gedefinieerd als:

- ouder of gelijk aan 75 jaar (die afzien van intensieve chemotherapie) of

- leeftijd van 60-74 jaar met onder andere een van de volgende co-morbiditeiten:

- Hartfalen waarvoor behandeling of ejection fractie  $\leq 50\%$  of chronisch instabiele angina;
- DLCO  $\leq 65\%$  of FEV1  $\leq 65\%$ ;
- Creatinineklaring tussen 30 ml/min en 45 ml/min;

De volledige criteria zijn als bijlage toegevoegd.

Voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor intensieve behandeling of afzien van een intensief behandeltraject zijn diverse behandelingen beschikbaar. Ook hier heeft waar mogelijk behandeling in studieverband de voorkeur.

In prospectieve, gerandomiseerde studies hebben verschillende behandelstrategieën (zoals hypomethylerende middelen, lage dosis cytarabine) voordeel laten zien ten opzichte van alleen ondersteunende behandeling. Echter bij ongunstige cyogenetische kenmerken houdt dit positieve effect alleen bij hypomethylerende middelen stand en is lage dosis cytarabine niet zinvol.

Buiten studieverband zijn afhankelijk van de patiënt (fysieke gesteldheid, persoonlijke voorkeur, e.d.) en de inschatting van de arts onderstaande behandelingen mogelijke opties:

- Decitabine 20 mg/m<sup>2</sup> gedurende 5 opeenvolgende dagen per 28 dagen; respons beoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie;
- Decitabine 20 mg/m<sup>2</sup> gedurende 10 opeenvolgende dagen per 28 dagen; duur 2<sup>e</sup> cyclus gestuurd door percentage blasten in het beenmerg op dag 28 (<5% dan verder met 5 dagen;  $\geq 5\%$  dan verder met 10 dagen; maximaal 3 kuren van 10 dagen; responsbeoordeling na 2-4 kuren; behandeling tot progressie);
- Azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> gedurende 7 opeenvolgende dagen per 28 dagen of op dag 1-5 en dag 8 en 9; responsbeoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie;
- Cytarabine 2 dd 20 mg sc, voor 10-14 dagen, elke 4-6 weken; behandeling tot progressie;
- Ondersteunende behandeling met al dan niet hydroxycarbamide of 6-mercaptopurine, transfusies, antibiotica.

Patiënten die (langdurig) succesvol met hypomethylerende middelen worden behandeld kunnen op een gegeven moment cytopenieën ontwikkelen door toxiciteit. Zonder aanwijzingen voor progressie wordt dosisreductie (voor azacitidine bijvoorbeeld 7 dagen 100 mg of behandelduurreductie van 5 dagen ipv van 7 dagen) of verlenging van het



interval tussen de kuren als zinvol beschouwd.

### **Venetoclax:**

Recent is in een gerandomiseerde fase 3 studie (VIALE-A) aangetoond dat toevoeging van venetoclax aan azacitidine het CR/ CRi percentage en de overleving significant verbetert (resp. van 28% naar 66% en van 9.6 maanden naar 14.7 maanden). In de VIALE-A studie werden patiënten gedurende de eerste kuur (ongeveer 4 weken) opgenomen, met name ter preventie/ behandeling van infectieproblemen gerelateerd aan pancytopenie (tumolysis bleek geen groot probleem te zijn). Het advies van de werkgroep is om de eerste kuur klinisch te geven.

Aan de conventionele behandeling met azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup> gedurende 7 opeenvolgende dagen per 28 dagen) wordt venetoclax gedurende 28 dagen toegevoegd, waarbij gedurende de eerste cyclus een ramp-up schema wordt gevolgd (dag 1: 100 mg; dag 2: 200 mg; nadien: 400 mg).

Een soortgelijke fase 2 studie waarbij venetoclax aan decitabine wordt toegevoegd (VIALE-B) laat vergelijkbare getallen zien (CR/ CRi de novo AML 84%, secundaire AML 67%; OS 18.1 maanden). De dosering decitabine is tijdens de inductie 20 mg/m<sup>2</sup> gedurende 10 dagen en tijdens de consolidatie 20 mg/m<sup>2</sup> gedurende 5 dagen. Venetoclax wordt tijdens de eerste cyclus binnen drie dagen opgehoogd naar de standaard dosering van 400 mg dagelijks (zie VIALE A schema).

Bij de dosering van venetoclax zijn twee belangrijke items waar rekening mee moet worden gehouden:

- Aanpassing van de dosering venetoclax bij combinatie met CYP3A remmers (zie module 12).
- In het officiële schema wordt venetoclax gedurende 28 dagen gegeven; echter in de klinische praktijk is dit doorgaans te toxisch en zijn aanpassingen in de duur van de behandeling noodzakelijk. Deze aanpassingen (met aandacht voor het percentage blasten in het beenmerg, beenmergcellulariteit en herstel van perifere bloedwaarden) zijn gebaseerd op het VIALE-A protocol en expert opinion (zie module 12).

### **Glasdegib:**

Recent zijn data gepubliceerd van een gerandomiseerde fase 2 studie die low dose cytarabine met of zonder glasdegib (een remmer van de Hedgehog signaleringsroute) vergeleek. Bij een geplande primaire analyse was het verschil in mediane overleving niet statistisch significant (7,2 versus 4,1 maanden). Uiteindelijk bleek bij langere follow-up de mediane overleving 8,8 maanden in de glasdegib/LDAC arm en 4,9 maanden in de LDAC arm significant verschillend te zijn. Hoewel hiermee de werkzaamheid van glasdegib in AML aannemelijk is gemaakt, zijn deze data inferieur aan de resultaten die met decitabine monotherapie (HOVON 135; mediane OS 11 maanden) en met HMA in combinatie met venetoclax (mediane OS 14.7 maanden) bereikt worden. Derhalve concludeert de werkgroep dat er (op basis van deze data) geen plaats is voor glasdegib voor de behandeling van oudere niet fitte patiënten met AML. Een fase 3 studie azacitidine met of zonder glasdegib is gaande.

### **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
2. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712
3. O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957.
4. Döhner H, et al. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152.
5. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147-56.
6. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 ; 135(2):85-96.
7. Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat acute myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. *Blood*. 2016 ; 128(4):488-496
8. Bakst R, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3785-3793.
9. Löwenberg B, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-48.
10. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):767-74.
11. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2541-52.
12. DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia, *NEJM*. 2020 Aug 13, 383 (7), 617-29
13. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019 Dec;33(12):2795-2804.
14. DiNardo CD, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7: e724-36
15. Blum W, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7473-8.
16. Burnett AK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109:1114-24.
17. Dombret H, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126:291-9.
18. Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.

19. van der Helm L, et al. Overexpression of p53 is associated with poor survival, but not with reduced response to hypomethylating agents in older patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2016.
20. van der Helm L, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemo-therapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol* 2014;6:29.
21. Kantarjian HM, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-7.
22. Quintas-Cardama A, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:4840-5.
23. Ritchie EK, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;36:407-12.
24. Welch JS, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *NEJM*. 2016;375:2023-2036.
25. Ferrara F, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013; 27, 997-999
26. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019; 33(2):379-389

# Module 5: Consolidatie inclusief hematopoëtische celtransplantatie

## 5.1: Wat zijn de indicaties voor een 3<sup>e</sup> kuur, een autologe, dan wel allogene HCT bij een AML?

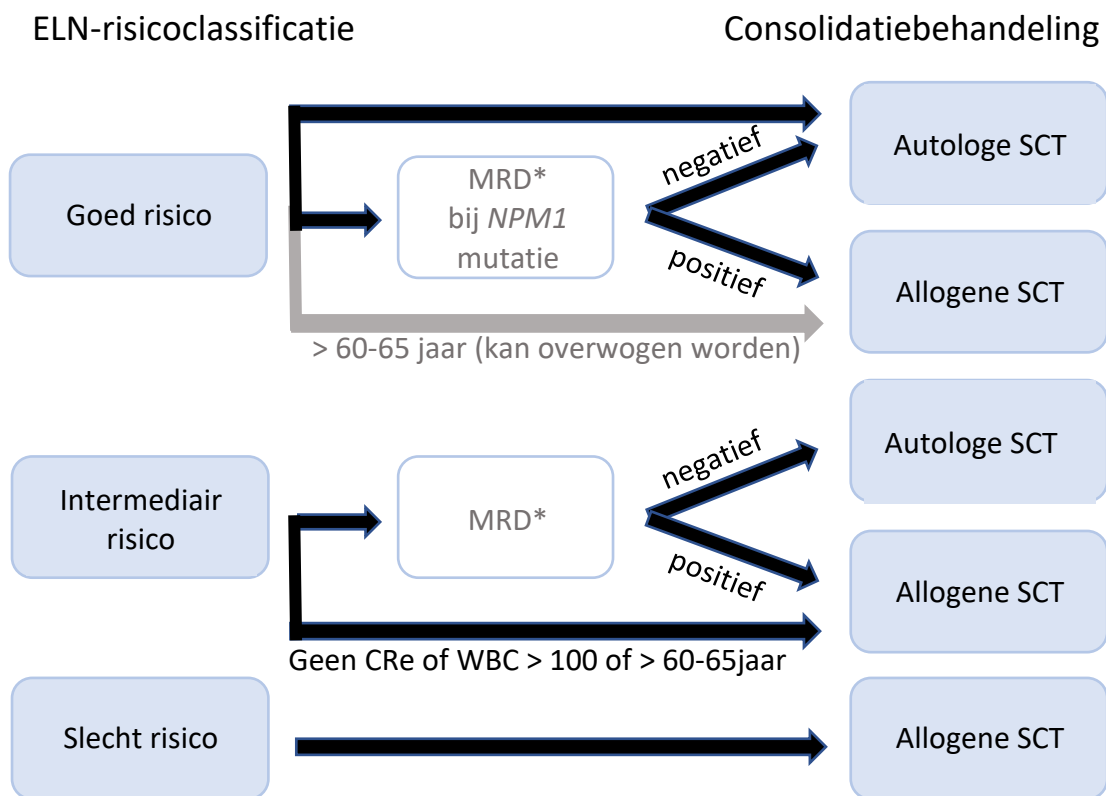
### Aanbevelingen

De keuze voor een autologe dan wel allogene HCT vindt risico-gestuurd plaats op basis van de ELN 2017 genetische risico classificatie, CRe, hyperleukocytose bij diagnose, MRD na de 2 <sup>e</sup> inductiekuur en leeftijd.	SORT B
De Hematopoiëtische Cel Transplantie Co-morbiditeits Index (HCT-CI) score geeft richting bij de risico-inschatting van transplantatie gerelateerde mortaliteit voor een allogene HCT.	SORT A

### Onderbouwing

De consolidatiebehandeling is afhankelijk van het risicoprofiel van de AML, de respons op de inductiebehandeling en de te verwachten toxiciteit van de verschillende behandelstrategieën. Omdat een allogene hematopoiëtische celtransplantatie bij de grote meerderheid van de patiënten die wordt behandeld met intensieve chemotherapie een integraal onderdeel is van de behandeling, is het belangrijk zo vroeg mogelijk in het diagnostiek-/ behandeltraject te starten met het zoeken naar een geschikte stamceldonor.

Het door de werkgroep vastgestelde algoritme betreffende de postremissie-behandeling voor patiënten die in aanmerking komen voor intensieve behandeling en die in een complete hematologische remissie zijn na 2 intensieve chemokuren staat uitgewerkt in onderstaand schema. In bijzondere gevallen kan ervoor gekozen worden om direct na de eerste inductiekuur door te gaan met een allogene SCT.



\* MRD (moleculair bij *NPM1* en/of immuno-flow bij overige) wordt gemeten na inductiekuur 2. Zie ook module 7.

**NB:** Bij hogere leeftijd kan hiervan worden afgeweken omdat ook oudere patiënten met een ELN goed risico op basis van leeftijd een matige prognose hebben

**NB:** In de HOVON 132 studie, gebaseerd op bovenstaand schema, verloor MRD na 2 kuren zijn predictieve waarde, hetgeen suggereert dat bovenstaande een goede strategie is.

**NB:** De onderbouwing om ELN gunstig risico patiënten en MRD negatieve intermediair risico patiënten te consolideren met een autologe HCT is gebaseerd op de HOVON 42 studie, die aantoonde dat patiënten met gunstig risicoprofiel een significant betere EFS hadden na autologe HCT in vergelijking met consolidatiechemotherapie.

#### Geïntegreerde EBMT HCT-CI score

Om de te verwachten toxiciteit/ non-relapse mortaliteit (NRM) van een reduced intensity allogene SCT in te schatten kan gebruik worden gemaakt van de geïntegreerde HCT-CI-EBMT score, gevalideerd in AML-CR1. De twee jaars-NRM per risicogroep is:

- Laag risico (0-3 punten): 8%;
- Intermediair risico (4-6 punten): 17%
- Hoog risico ( $\geq 7$  punten) :38%

Parameter	Definitie	Score
Infectie	Behoeft antimicrobiële behandeling na SCT	1
Longziekte	DLCO en/ of FEV <sub>1</sub> ≤ 60% of dyspnoe in rust of zuurstof behoeftig	1
Onverwante donor	MUD	1
Donor met CMV	Donor met CMV IgG positiviteit	1
Leverziekte	Levercirrose, bilirubine > 1,5 ULN of ASAT/ALAT > 2,5 ULN	1
Interval naar allogene SCT	Interval tussen diagnose en allogene SCT ≥ 6 maanden	1
Peptisch ulcus	Behandelingsbehoefstig	2
Inflammatoire darmziekte	Morbus Crohn of Colitis ulcerosa	2
Hartkleplijden	Alle kleplijden met uitzondering van mitralisklepprolaps	2
Psychische problemen	Depressie of angst die behandeling (medicamenteus of consultatief) behoeven	2
Leeftijd ten tijde van SCT	≥ 60 jaar	2
Aritmie	Atriumfibrilleren/ -flutter, sick sinus syndroom, ventriculaire ritmestoornis	2
Patiënt met CMV	Patiënt met CMV IgG positiviteit	2
Obesitas	BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	2
Reumatologische ziekte	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD of PMR	2
Nierziekte	Serumkreatinine > 177 μmol/L of dialyse of status na niertransplantatie	2

NB: deze score kan ook als leidraad gebruikt worden om te beoordelen of patiënten al dan niet in aanmerking komen voor intensieve behandeling.

## 5.2: Wat is de indicatie voor een consolidatiekuur bij een AML en hoe is deze opgebouwd?

Patiënten met een laag risico of een intermediair risico komen in aanmerking voor een consolidatiekuur indien een geplande autologe hematopoïetische stamcel transplantatie niet gerealiseerd kan worden, bijvoorbeeld als de stamcelaferese niet lukt. De consolidatiekuur bestaat uit mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> en etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>. Patiënten tot en met 60 jaar krijgen beide middelen gedurende 5 dagen. Patiënten vanaf 61 jaar worden gedurende 3 dagen behandeld.

## 5.3: Wat is de voorbereiding voor een stamcelaferese en wat is de conditionering voor een autologe SCT bij een AML?

## Aanbevelingen

Autologe stamcellen worden geoogst met behulp van G-CSF na de 2 <sup>e</sup> inductiekuur. Er wordt gestreefd naar minimaal $2 \times 10^6$ CD34+ cellen/ kg.	SORT C
Het standaard conditioneringsschema voor een autologe hematopoëtische celtransplantatie bestaat uit busulfan in combinatie met cyclofosfamide, waarbij profylaxe tegen epileptische insulten gegeven dient te worden.	SORT A

## Onderbouwing

### Stamcelaferese

Autologe stamcellen worden geoogst na de tweede inductiekuur, mits de patiënt in CR was na de eerste kuur. Stamcelmobilisatie geschiedt met G-CSF (sc, 10 µg/kg verdeeld over twee giften per dag) en wordt afhankelijk van het centrum gestart als het aantal neutrofiële granulocyten is gestegen tot  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  of vanaf dag 20. Plerixafor is gecontra-indiceerd omdat het leukemische stamcellen zou kunnen mobiliseren (bovendien wordt het niet vergoed voor de mobilisatie van stamcellen bij AML).

Een optimale timing van de aferese is van groot belang. Bij een stijging van de neutrofielen naar  $\geq 2 \times 10^9/L$  en als een significant aantal CD34 positieve cellen in het perifere bloed verschijnt is de kans op een succesvolle aferese het grootst. Er wordt gestreefd naar minimaal  $5 \times 10^6$  CD34+ cellen/ kg (absoluut minimum  $3 \times 10^6$  CD34+ cellen/ kg). Na succesvolle aferese wordt de G-CSF gestaakt.

Indien (bij herhaling van de procedure) niet voldoende stamcellen verkregen kunnen worden wordt in plaats van een autologe SCT een 3<sup>e</sup> chemotherapiekuur (consolidatiekuur) gegeven (voor schema zie module 4.4.1).

### Conditioneringsschema voor autologe hematopoiëtische cel transplantatie

De conditionering voor een autologe hematopoiëtische celtransplantatie bij een patiënt met AML bestaat uit busulfan *per os* 1 mg/kg (gecorrigeerd ideaal lichaamsgewicht) à 6 uur of busulfan *intraveneus* 0,8 mg/kg (gecorrigeerd ideaal lichaamsgewicht) à 6 uur (of 3,2 mg/kg in een enkele gift) op dag -7 tot en met -4 voor de stamcelreïfusie. Cyclofosfamide intraveneus 60 mg/kg op de dagen -3 en -2 voor de stamcelteruggave.

Ter voorkoming van epileptische insulten wordt vanaf 9 dagen voor de SCT tot en met 4 dagen voor de SCT fenytoïne *per os* 5 mg/kg a 6 uur of diazepam 4 dd 5 mg p.o dag -8 tm -3 gegeven. De stamcelreïfusie vindt op dag 0 plaats.

## 5.4: Wat is de conditionering voor een allogene SCT bij een AML?

## Aanbevelingen

Er bestaat geen algemeen als optimaal aanvaard conditioneringsschema voor een allogene hematopoëtische celtransplantatie bij een patiënt met AML. Veel verschillende factoren spelen bij de keuze voor een conditioneringsschema een rol (bijvoorbeeld remissiestatus, leeftijd, lokale ervaring met een bepaalde conditionering en donorkeuze).	SORT nvt.
--	-----------

## Onderbouwing

Er bestaat geen algemeen aanvaard conditioneringsschema voor een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie bij een patiënt met AML.

Voor gedetailleerde strategieën en overwegingen ten aanzien van dit onderwerp wordt verwezen naar de allogene stamceltransplantatiewerkgroep van de HOVON.

In algemene zin kan gesteld worden, dat de conditionering afhankelijk is van vier hoofdfactoren:

1. Mogelijk voorgaande en/ of onderliggende ziekte

Bij een secundaire AML na een myeloproliferatieve ziekte moet rekening gehouden worden met een verhoogd risico op “non-engraftment”.

Bij een Fanconi anemie (en andere predispositiesyndromen ten gevolge van gestoorde DNA-reparatie) dient rekening gehouden te worden met extreme toxiciteit van bepaalde middelen.

2. Remissiestatus ten tijde van de transplantatie

3. Stamcelbron

De stamcelbron bepaalt eveneens het conditioneringsschema. De afkomst van de stamcellen en de manier van oogsting hebben doorgaans invloed op het conditioneringsschema.

- Broer/ zus versus MUD versus HAPLO versus navelstrengbloed
- Beenmerg versus perifere bloed

4. Graft-versus-host strategie

### **Literatuurverantwoording**

1. Sorror ML, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. JAMA 2011; 306:1874-83.
2. Sorror ML, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2014;32:3249-56.
3. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. Br J



Haematol 2007;136:624-7.

4. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
5. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712
6. O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957.
7. Döhner H, et al. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152.
8. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147-56.
9. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 ; 135(2):85-96.
10. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:6037-42.
11. Versluis J, et al. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. *Leukemia* 2015;29:51-57.
12. Cornelissen JJ, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:579-90.
13. Versluis J, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2:e427-36.
14. Cornelissen JH, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol* 2012;30:2140-46.
15. Ivey et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016; 374:422-33
16. Gorin NC, et al. Optimizing the pretransplant regimen for autologous stem cell transplantation in acute myelogenous leukemia: Better outcomes with busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide in high risk patients autografted in first complete remission: A study from the acute leukemia working party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2018;93:859–866
17. Löwenberg B, et al. Addition of lenalidomide to intensive treatment in younger and middle-aged adults with newly diagnosed AML: the HOVON-SAKK-132 trial. *Blood Adv*. 2021;23;5(4):1110-1121.
18. Ostronoff F, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1157-64.
19. Araki D, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission? *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):329-36.
20. Büchner T, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):61-9.

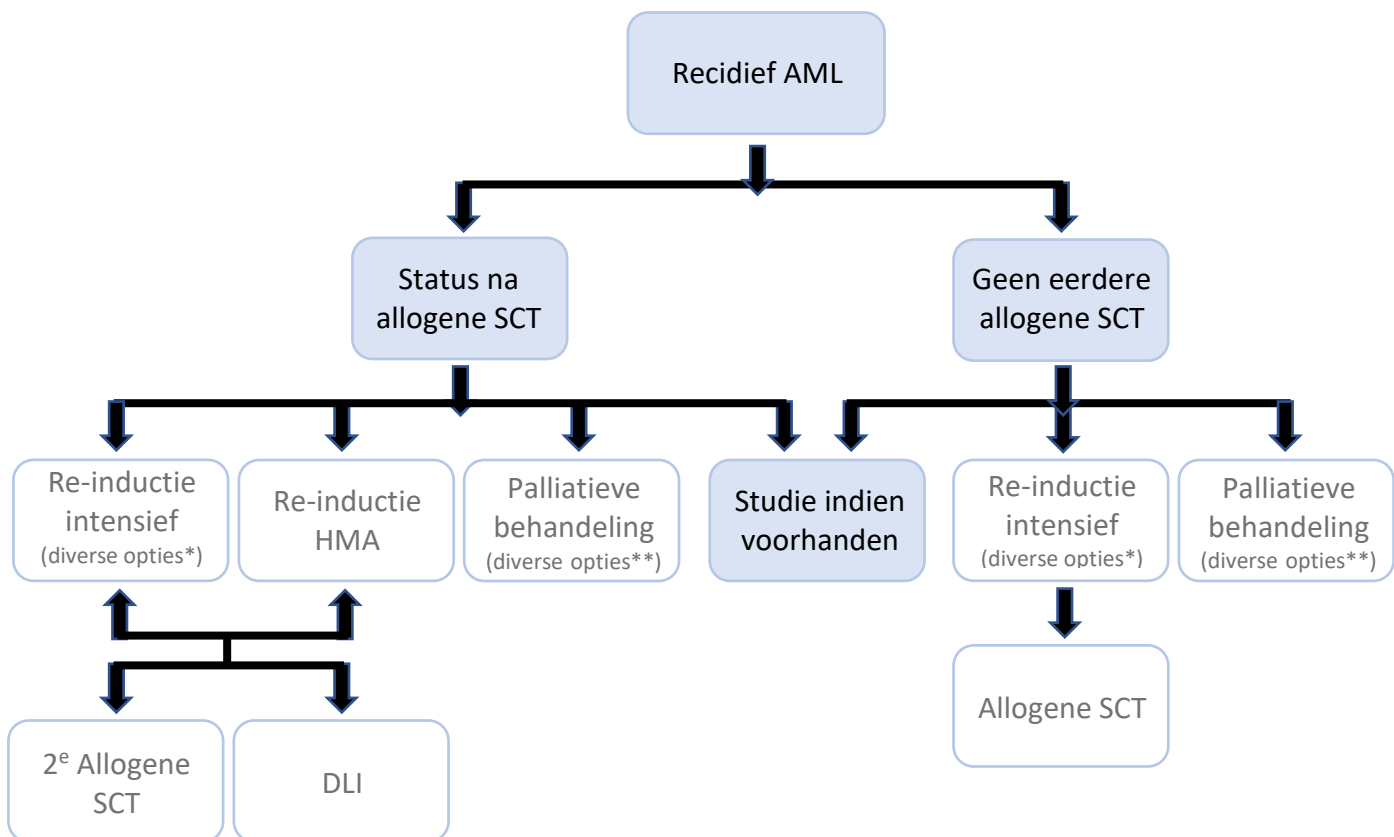


# Module 6: Behandeling van refractaire ziekte of recidief

## Wat is de behandeling voor refractaire patiënten of patiënten met een (moleculair) recidief AML?

### Aanbevelingen

De prognose van een patiënt met recidief AML is afhankelijk van de duur van de eerste remissie, de leeftijd ten tijde van het recidief, genetische afwijkingen (karyotype en moleculair) bij diagnose en relapse en het al dan niet hebben ondergaan van een eerdere allogene SCT.	SORT A
Een tweede allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of donor lymfocyteninfusie kan een langdurige overleving geven bij patiënten met een recidief na een eerste allogene SCT.	SORT A
Er is geen algemeen aanvaarde standaard re-inductie intensieve chemotherapie van primair refractaire AML of recidief AML, wel wordt in vrijwel alle schemata hoge dosis cytarabine gegeven.	SORT C
Hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) zijn een beduidend minder toxisch alternatief dan hoge dosis chemotherapie, met name bij patiënten waarbij het recidief < 6 maanden na intensieve chemotherapie (inclusief allogene of autologe hematopoëtische stamcel transplantatie) optreedt en/ of bij aanwezigheid van een <i>TP53</i> mutatie.	SORT C
Ook in de recidiefsetting leidt behandeling gericht tegen een specifieke moleculaire afwijking (al dan niet in combinatie met chemotherapie of hypomethylerende therapie) in sommige gevallen tot betere overleving dan alleen chemotherapie of hypomethylerende therapie.	SORT A



\* diverse re-inductieschemata: zie verderop in deze paragraaf

\*\* diverse palliatieve behandelingen: zie verderop in deze paragraaf

## Onderbouwing

Refractaire AML wordt volgens de ELN 2017 gedefinieerd als het niet bereiken van een CR of CRi na 2 cycli intensieve inductiebehandelingen, waarbij naast een eerste “3+7” inductie kuur een tweede kuur tenminste een intermediaire of hoge dosis cytarabine bevat.

Recidief hematologische ziekte wordt volgens ELN 2017 gedefinieerd als > 5% blasten in het BM, de aanwezigheid van circulerende blasten of extra-medullaire ziekte. Er is sprake van een moleculaire relaps als er na een CR<sub>MRD</sub>- weer sprake is van MRD positiviteit.

In het algemeen is de prognose van patiënten met primair refractaire AML of recidief ziekte heel somber (5 jaars-overleving ongeveer 10%). Voor patiënten met een recidief kan een inschatting worden gemaakt van de prognose op basis van de duur van de eerste remissie, de leeftijd ten tijde van het recidief, genetische afwijkingen (karyotype en moleculair) bij diagnose en relapse en het al dan niet hebben ondergaan van een eerdere allogene SCT. Op basis van deze 4 factoren (exclusief moleculaire afwijkingen) kunnen 3 risico groepen worden gedefinieerd.

Formule ter berekening van het risico:

$0,016^*(\text{leeftijd in jaren}) - 0,068^*(\text{recidiefvrij interval in maanden}) - 0,50^*[t(8;21), \text{nee}=0,$

ja=1] – 1,24\*[t(16;16) of inv(16), nee=0, ja=1]+0,43\*(eerdere SCT, nee=0, ja=1)

Risico	Score	1-jaarsoverleving	5-jaars-overleving
Laag	1 t/m 6	70%	46%
Intermediair	7 t/m 9	49%	18%
Hoog	10 t/m 14	16%	4%

De enige in opzet genezende optie is immunologische controle over de ziekte, hetgeen bereikt kan worden met een (tweede) allogene hematopoïetische cel transplantatie of donorlymfocyteninfusie (DLI). Een tweede allogene hematopoïetische celtransplantatie of DLI kunnen langdurige overleving geven bij patiënten met een recidief na een eerste allogene SCT. Het "Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)" heeft in een retrospectieve studie 3-jaarsoverlevingspercentages van 4%, 12%, 26% en 38% gevonden bij patiënten met een recidief van respectievelijk 6 maanden, 6-24 maanden, 2-3 jaar of > 3 jaar na een eerdere allogene hematopoïetische celtransplantatie.

Er zijn verschillende strategieën voor re-inductie van de AML:

- Intensieve chemotherapie
- Gebaseerd op hypomethylerende middelen
- Experimentele behandeling (fase 1/2 studies)
- Therapie gericht op een specifieke moleculaire afwijking

Hierbij dient opgemerkt te worden dat ook alleen ondersteunende behandeling zonder ziektemodulerende behandeling een heel goede keus kan zijn gezien de sombere uitkomst. Vanzelfsprekend is de voorkeur van de patiënt belangrijk in het al dan niet kiezen voor (het type) re-inductie. Overwegingen bij de verschillende re-inductie strategieën:

### **Intensieve chemotherapie:**

Te overwegen bij:

- Curatieve intentie
- Langdurige eerste remissie
- Relatief jonge en fitte patiënt
- ELN gunstig of intermediair risico
- Geen eerdere allogene hematopoïetische celtransplantatie
- Afwezigheid van *FLT3* mutatie

Er zijn geen algemeen aanvaarde standaard re-inductie chemotherapie kuren voor primair refractaire of recidief AML. Er worden verschillende schemata gebruikt. De voorkeur gaat uit naar die met intermediaire of hoge doses cytarabine. Hoewel aanvankelijk met name gebruik werd gemaakt van cytarabinedoseringen van 3 g/m<sup>2</sup>, worden de laatste jaren vooral schemata gebruikt met een iets lagere (maar nog steeds hoge) dosis cytarabine (1-2 g/m<sup>2</sup>). Veel gebruikte (door de ELN2017 geadviseerde) kuren (o.a. MEC, FLAG-IDA, IDAC, hoge dosis cytarabine en HAM) zijn weergegeven in module 12.

### **Hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine):**

Te overwegen bij:

- Korte eerste remissie
- Oudere en minder fitte patiënt
- Met name ELN ongunstig risico
- In principe palliatief, bij fraaie respons kan (tweede) allogene hematopoiëtische stamcel transplantatie of in afwezigheid GvHD kan een donorlymfocyteninfusie overwogen worden met een curatieve intentie.

De standaard azacitidine- en decitabine-schemata zoals beschreven in module 12 worden geadviseerd. De bewijsvoering voor toepassing van hypomethylerende therapie bij refractaire of recidief AML is gebaseerd op verschillende retrospectieve analyses. Bij een vroeg recidief binnen 3 maanden na allogene hematopoiëtische cel transplantatie kan overwogen worden om 3 dagen decitabine (20 mg/m<sup>2</sup> à 4-6 weken) te geven en de immunosuppressiva te staken (indien dit nog niet is gedaan) en/ of een DLI te geven. Bij een later recidief wordt 5 dagen geadviseerd al dan niet met staken van nog eventuele immunosuppressieve medicatie en/ of een DLI. Alternatief kan azacitidine 100 mg voor 5 opeenvolgende dagen per 28 dagen worden gegeven, gevolgd door DLI 's na kuren 2, 4 en 6.

De responspercentages (CR/CRi) (met hypomethylerende therapie, met name decitabine gedurende 10 dagen) bij patiënten met refractaire of recidief AML liggen rond de 15-20%. Patiënten die een respons behalen hebben ook een duidelijk overlevingsvoordeel (mediane overleving rond de 20 maanden).

### **Experimentele behandeling:**

Indien een studie voorhanden is (zie HOVON-site) kan deelname overwogen worden en kan de patiënt zo nodig verwezen worden naar een centrum waar de studie open is.

### **Doelgerichte therapie:**

Vanwege de klonale evolutie is het belangrijk om bij een recidief altijd de moleculaire analyse te herhalen. Zowel de bij diagnose dominante kloon als een aanvankelijke subkloon kunnen het recidief bepalen en mogelijk de keuze voor behandeling (bijvoorbeeld een *FLT3*-ITD/TKD mutatie kan nieuw ontstaan of kan juist verdwenen zijn).

### ***FLT3* mutatie:**

Recidieven bij patiënten met een *FLT3* mutatie hebben een slechte prognose. Gilteritinib monotherapie is in een fase 3 studie (ADMIRAL trial) bij patiënten met een recidief/refractaire AML vergeleken met verschillende intensieve en minder intensieve chemotherapie schemata (MEC, FLAG-IDA, LDAC, azacitidine). Hierbij bleek de mediane overleving voor de gilteritinib arm significant langer (9,3 versus 5,6 maanden) te zijn, bereikte ongeveer een derde van de patiënten die met gilteritinib was behandeld een CR/CRi en was het aantal SAEs graad 3 in de gilteritinib arm lager. Op basis van de data van deze fase 3 studie adviseert de werkgroep gilteritinib te gebruiken bij patiënten met een recidief of refractaire AML met een *FLT3* mutatie ter overbrugging naar een potentieel curatieve allogene hematopoiëtische cel transplantatie of potentieel curatieve DLI. Gezien de kosten en het kleine verschil in EFS (2,8 maanden in de gilteritinib arm en 0,7 maanden

in de controle arm, vindt de werkgroep het niet opportuun om gilteritinib in de puur palliatieve setting te gebruiken.

#### IDH1 of IDH2 mutatie:

Hoewel voor zowel de IDH1 remmer ivosidenib als voor de IDH2 remmer enasidenib veelbelovende resultaten zijn gerapporteerd bij patiënten met een recidief of refractaire AML met een *IDH1/2* mutatie (CR/CRi rond de 20-30%), zijn er nog geen data van deze middelen afkomstig van gerandomiseerde studies bij deze patiëntengroep. Gezien het gebrek aan gegevens tot nu toe hebben de betrokken farmaceuten in 2020 de aanvragen voor registratie door de EMA teruggetrokken. Beide middelen zijn dan ook niet beschikbaar voor deze indicatie. Hierbij dient opgemerkt te worden dat “AML-blasten” met een *IDH1*- of *IDH2* mutatie heel gevoelig zijn voor de combinatie van venetoclax met hypomethylerende therapie.

#### Venetoclax:

Er zijn geen data van (gerandomiseerde) studies van venetoclax in combinatie met HMA of LDAC in de recidief/refractaire setting. Het gebruik van venetoclax, een BCL2-remmer, kan op “compassionate use” basis in combinatie met een hypomethylerend middel overwogen worden. Op basis van een meta-analyse van 7 retrospectieve patiëntenseries (224 patiënten) is bekend dat de combinatie van een HMA/ LDAC en venetoclax in de recidief/refractaire setting een overall response (ORR) van ongeveer 38% en een CR van 19% oplevert met een mediane overleving van 3-6,6 maanden. Eerdere behandeling met HMA sluit een respons op de combinatie HMA/ venetoclax niet uit.

#### Gemtuzumab ozogamicine:

Hoewel er data zijn over de effectiviteit van GO bij patiënten met een eerste recidief CD33+ AML (bij ongeveer 30% van de patiënten daalt het aantal BM blasten onder de 5%) en bij recidief APL, is GO niet geregistreerd voor de tweede lijn.

#### **Recidief APL**

De kans op een recidief APL binnen 3 jaar na behandeling met ATRA, idarubicine en cytarabine bedraagt 5-10% bij laagrisicopatiënten en 10-20% bij patiënten met een hoog risico. Het recidiefpercentage ligt lager na behandeling met arsenicumtrioxide (ATO) en ATRA. Re-inductietherapie middels ATO en ATRA leidt tot een remissie bij 85-90% van de patiënten. Er wordt in het algemeen verondersteld dat aansluitend aan een tweede complete remissie (CR2) nog een aanvullende behandeling noodzakelijk is. Het type van deze consolidatiebehandeling wordt bepaald door de remissiestatus na re-inductie. Bij een negatieve kwantitatieve PCR voor t(15;17) (PML-RARA) is een autologe stamceltransplantatie na conditionering met busulfan en cyclofosfamide de eerste keuze. Bij een persisterend positieve PCR na inductiebehandeling dient een allogene stamceltransplantatie overwogen te worden. Patiënten met een recidief APL hebben een grotere kans (5-10%) op CNS-betrokkenheid. Daarom wordt geadviseerd om na normalisatie van de stollingsstatus en de leukocytendifferentiatie, afhankelijk van aantoonbare liquorbetrokkenheid, profylactisch of therapeutisch met cytarabine intrathecaal toe te dienen (volgens standaardschema).

## **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
2. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712
3. O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957.
4. Döhner H, et al. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152.
5. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147-56.
6. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 ; 135(2):85-96.
7. Thol F, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):319-27.
8. DeWolf S and Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020;136(9):1023-1032)
9. Ganguly S et al. Decitabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). *Ann Hematol*. 2013; 92(4):549–550
10. Schmid C et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012; 119 (6):1599-1606
11. Schroeder T et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013; 27(6):1229–1235
12. Ritchie EK et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;36:407-12.
13. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108:1092–9.
14. Breems DA et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1969-1978
15. Craddock C, Labopin M, Robin M, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016;101:879e883.
16. Perl AE et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381: 1728e1740
17. Stein EM, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 aug 10; 130(6): 722-731
18. DiNardo CD, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7: e724–36
19. Sievers EL, et al. Efficacy and Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Patients With CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *J Clin Oncol* 19:3244-3254
20. Bewersdorf JP et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory



acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2659-2663.

21. Stahl M, et al. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*. 2018;2(8):923-932.
22. Schroeder T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013; 27;1229–1235.
23. Sommer S, et al. Decitabine in combination with donor lymphocyte infusions can induce remissions in relapsed myeloid malignancies with higher leukemic burden after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Res*. 2018;72:20-26.
24. Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, et al. Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-trans-retinoic acid (ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy. *Ann. Hematol*. 2018;97(10):1797–1802.

# Module 7: Responsbeoordeling en follow-up.

## Hoe en wanneer wordt de respons van een behandeling vastgesteld?

### Aanbevelingen

Responsbeoordeling vindt plaats volgens de laatste ELN-criteria	SORT nvt. (ELN-richtlijn)
---	------------------------------

Het gebruik van MRD-bepalingen wordt geadviseerd volgens het ELN-consensusdocument.	SORT nvt. ELN-richtlijn
---	----------------------------

### Onderbouwing

De responsbeoordeling na een behandeling vindt plaats volgens de meest recente ELN-criteria van 2017.

Respons	Definitie
CR <sub>MRD</sub> -	CR, MRD negatief (RT-qPCR en/of flowcytometrie)
CR	< 5% BM blasten Geen circulerende blasten, geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte Neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9 / L$ <b>en</b> trombocyten $\geq 100 \times 10^9 / L$
CRi	Voldoet aan CR-criteria, behalve: Neutrofielen $< 1.0 \times 10^9 / L$ <b>of</b> trombocyten $< 100 \times 10^9 / L$
Morphologisch leukemie-vrije situatie (MLFS)	< 5% BM blasten Geen circulerende blasten, geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte Geen herstel van het bloedbeeld/ beenmergcellulariteit (NB: er moeten wel 200 cellen geteld zijn of de cellulariteit moet tenminste 10% zijn) Dus: Neutrofielen $< 1.0 \times 10^9 / L$ <b>en</b> trombocyten $< 100 \times 10^9 / L$
PR	5-25 % blasten in het beenmerg en tenminste 50% afname van het aantal blasten in het beenmerg Neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9 / L$ en trombocyten $\geq 100 \times 10^9 / L$

Van oudsher is de primaire responsbeoordeling gebaseerd op de cytomorfologische beoordeling van het beenmergaspiraats. Aangezien een nieuw gediagnosticeerde AML ongeveer  $10^{12}$  AML blasten bevat, geeft een cytomorfologische beoordeling van het percentage blasten in het beenmerg ( $< 5\%$ ;  $2 \log^{10}$ ) een zeer bescheiden oordeel over de feitelijke respons op behandeling.

Door nieuwe technieken is het mogelijk om “dieper” te kijken en hiermee een nauwkeurigere, geïndividualiseerde voorspelling van de prognose (recidief vrije ziekteperiode en/of overleving) te geven. Meetbare restziekte (MRD) kan de aanwezigheid van leukemiecellen tot een diepte van 1 op  $10^4$ - $10^6$  leukocyten detecteren. Er zijn meerdere redenen om MRD-metingen bij AML patiënten te verrichten:

- Het is een objectievere methode om de diepte van de remissie aan te geven
- Het verfijnt de prognose en stuurt vervolgbehandeling bij ELN intermediair risico (zie module 5). In het post-transplantatietraject is nauwkeurigere monitoring en daarmee bijsturen van het beleid (gecontroleerd afbouwen van de immunosuppressie of het geven van een DLI) mogelijk
- In het kader van klinische studies kan de meting mogelijk als surrogaat eindpunt gebruikt worden

Hoewel ontwikkelingen snel gaan en er nieuwe technieken worden toegepast (zoals “digital droplet” PCR en “next-generation sequencing” (NGS)) voor de bepaling van MRD, zijn voor de klinische praktijk op dit moment twee methoden belangrijk voor het meten van MRD:

- Multiparameter flowcytometrie (MFC)
- “real-time” kwantitatieve PCR

De ELN heeft in 2018 een uitgebreid advies ten aanzien van MRD-bepalingen uitgebracht voor flowcytometrie, moleculaire biologie en de klinische toepassing:

Flowcytometrie:

- Geadviseerd MRD panel: CD7, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, HLA-DR (backbone: CD45, CD34, CD117, CD13, CD33, forward scatter/sideward scatter)
- Integratie van de klassieke LAIP (leukemie geassocieerd immunofenotype) benadering en DfN (different from normal) benadering voor begin en tijdens follow-up
- Een cut-off waarde van 0.1% wordt geadviseerd tussen MRD positief en negatief ( $< 0,1\%$ )
- Het gaat om de door AML MRD werkgroep vastgestelde assay, die technisch en klinisch is gevalideerd en de ELN richtlijnen volgt.

Moleculairbiologisch:

*NPM1*

- Mutant *NPM1* is de enige gevalideerde moleculaire MRD merker.
- Voor mutant *NPM1* geldt een minimale detectiegrens van  $10^{-4}$  (in duplo). De gevoeligheid van de assay ligt tussen  $10^{-4}/10^{-5}$ . Indien een patiënt in duplo aantoonbaar *NPM1* mutant heeft wordt deze gerapporteerd. De sensitiviteit voor MRD detectie is ongeveer 1 log gevoeliger voor beenmerg ten opzichte van perifeer bloed.

- Moleculaire progressie is gedefinieerd als een stijging van het MRD copy numbers  $\geq 1 \log^{10}$  tussen twee metingen bij een eerder MRD positieve patiënt (rapportage van het absolute getal als het relatieve getal (x maal stijging) is hierbij wenselijk)
- Moleculair recidief is gedefinieerd als een stijging van het MRD level  $\geq 1 \log^{10}$  tussen twee metingen bij een eerder MRD negatieve patiënt. Deze conversie van negatief naar positief in bloed of beenmerg dient 4 weken na de eerste meting (zowel in bloed alsook beenmerg) bevestigd te worden. Bij een stijging in het tweede monster van  $\geq 1 \log^{10}$  is er sprake van een moleculair recidief.

#### *PML/RARA*

- Bij APL is het behalen van MRD-negativiteit aan het einde van de consolidatie het belangrijkste eindpunt.
- Een verandering in MRD-status van onmeetbaar naar meetbaar (en bevestigd door een tweede meting) moet beschouwd worden als recidief
- Bij laag en intermediair risico ziekte is het meten van MRD na behandeling niet kosten effectief gebleken. Bij hoog risico ziekte is het advies elke 3 maanden MRD te meten gedurende 2 jaar.

#### ***Literatuurverantwoording***

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
2. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474.
3. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncology*. 2020 June; 31 (6): 697-712
4. Ivey A, Hills RK, et al. Assessment of minimal residual disease in standard- risk AML. *NEJM*. 2016;374:422-433.
5. Terwijn M, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3889-97.
6. Schuurhuis GJ, et al. Minimal/ measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018 Mar 22;131(12):1275-1291

# Module 8: Bijzondere omstandigheden ten aanzien van behandeling

## 8.1. Welke behandeling is aangewezen bij hyperleukocytose en leukostase?

### Aanbevelingen

Patiënten met hyperleukocytose hebben een slechtere korte- en lange termijn overleving.	SORT A
Bij hyperleukocytose dienen leukostase en DIC direct behandeld te worden met cytoreductieve therapie met aandacht voor tumorlyse.	SORT A
Geadviseerd wordt om bij focale neurologische klachten, extramedullaire ziekte, hyperleukocytose en blastaire dendritische cel neoplasie een diagnostische LP (met achterlaten van MTX of cytarabine) te verrichten als de perifere blasten geklaard zijn.	SORT nvt ELN-richtlijn

### Onderbouwing

Er wordt van hyperleukocytose gesproken als het aantal leukocyten  $> 100 \times 10^9/L$  is.

Ongeveer 5-20% van de AML patiënten presenteert zich met hyperleukocytose.

De belangrijkste klinische manifestaties van hyperleukocytose zijn:

- Leukostase (25-50%)
- Diffuse intravasale stolling (DIS) (30-40%)
- Tumorlyssyndroom (10%)

Hyperleukocytose geeft op de korte termijn een verhoogd overlijdensrisico (8% in eerste 24 uur, 20% in eerste week) door complicaties en op de lange termijn is het risico op recidief en sterfte (kortere overleving) toegenomen.

Leukostase is een bedreigende aandoening en veroorzaakt met name symptomen betreffende het centraal zenuwstelsel (25-35%), de ogen (5-15%) en de longen (ca. 40%), maar in theorie kunnen alle organen gevolgen ondervinden van leukostase. Leukostase kan ook optreden bij leukocyten  $< 100 \times 10^9/L$ , met name bij grote blastaire cellen zoals bijvoorbeeld bij een (myelo-) monocytair AML.

Fundoscopie is het belangrijkste onderzoek om leukostase aan te tonen (bijvoorbeeld papiloedeem, gedilateerde vaten en retinabloedingen). Laboratoriumfenomenen die kunnen optreden bij hyperleukocytose zijn pseudohypoxemie ("leukocyte larceny syndrome" = consumptie van O<sub>2</sub> in vitro) en pseudohyperkaliemie (door spontane tumorlyse in de afnamebuis).

De behandeling van hyperleukocytose bestaat uit behandeling van leukostase, DIC en tumorlyse (zie module 8.4).

Zowel asymptomatische als symptomatische hyperleukocytose behoeft directe behandeling met intensieve chemotherapie of hydroxycarbamide (bijvoorbeeld 3 dd 2 gram) teneinde snelle cytoreductie te bewerkstelligen. Meestal kan met hoge dosis hydroxycarbamide de tijd voor moleculaire screening ten behoeve van studiedeelname veilig overbrugd worden. Bij klachten passend bij hyperleukocytose wordt bij voorkeur gestart met de reguliere inductiebehandeling.

Bij een (vermoeden op) APL wordt altijd (onafhankelijk van het aantal leukocyten) meteen met ATRA gestart.

Overige aandachtspunten en of behandelmogelijkheden bij hyperleukocytose:

- Erythrocytentransfusies waar mogelijk uitstellen tot de leukocytose is afgenomen. Indien niet mogelijk, dan transfusie langzaam (à 4 uur) toedienen.
- Trombocytentransfusie indien  $< 20-30 \times 10^9/L$ , gezien een verhoogde bleedingsneiging door endotheelschade.
- Lumbaalpunctie (na verdwijnen van blasten uit het perifere bloed) ter beoordeling van CNS-betrokkenheid (NB: de Amerikaanse richtlijn NCCN adviseert een diagnostische LP vanaf leukocyten  $> 40 \times 10^9/L$ ).
- Leukaferese kan (bij symptomen van leukostase) overwogen worden als er geen contra-indicaties (zoals bijvoorbeeld APL, stollingsstoornissen inclusief DIC, cardiovasculaire co-morbiditeit) zijn. Echter is niet aangetoond dat hierdoor de ("vroeg") sterfte wordt verminderd.
- Hoge dosis corticosteroïden (2 dd 10 mg dexamethason voor 3 dagen of equivalent) gaf in een retrospectief onderzoek van 160 patiënten met hyperleukocytose een betere overleving

### **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
2. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474.

3. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncology. 2020 june: 31 (6): 697-712
4. Röllig C and Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood 2015(may), 125 (21): 3246-3252
5. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012:120:1993-2002.
6. Stahl M., et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. Leukemia (2020) 34:3149–3160
7. Bertoli S. et al. Dexamethasone in hyperleukocytotic acute myeloid leukemia. Haematologica 2018: 103(6): 988-998

## 8.2. Welke diagnostiek en behandeling is aangewezen bij (de verdenking op) een centraal zenuwstelsel (CZS)-lokalisatie?

### Aanbevelingen

Geadviseerd wordt om bij focale neurologische klachten, extramedullaire ziekte, hyperleukocytose en blastaire dendritische cel neoplasmie een diagnostische LP (met achterlaten van MTX of cytarabine) te verrichten als de perifere blasten geklaard zijn.	SORT nvt (ELN-richtlijn)
---	--------------------------

### Onderbouwing

Het percentage patiënten met CZS-betrokkenheid bij AML is relatief laag (ca. 1%). Het risico op CZS-betrokkenheid is hoger bij focale neurologische klachten (zoals bijvoorbeeld nervus mentalis uitval: ‘numb chin’) of bij risicofactoren voor CZS-betrokkenheid, zoals bij extramedullaire ziekte (chloroom/ myeloïd sarcoom), hyperleukocytose, blastaire dendritische cel neoplasmie. In deze gevallen wordt een (diagnostische) lumbaalpunctie geadviseerd, indien eventuele perifere blasten geklaard zijn.

NB: Een intracerebrale bloeding (ten tijde van circulerende blasten) wordt beschouwd als een CZS lokalisatie.

Bij een APL kan intrathecale behandeling overwogen worden indien initieel sprake was van een intracerebrale bloeding. Bij een recidief is de kans op CZS betrokkenheid tussen de 5-10%. Men dient zich te realiseren dat ATO in de liquor slechts een spiegel van 15% van de bloedspiegel bereikt. Door ATO te combineren met mannitol-infusies kan de CZS penetrantie van ATO sterk worden verbeterd.

Bij de eerste LP (na het klaren van blasten in het perifere bloed) wordt liquor afgenomen voor diagnostiek (cytomorfologie en flowcytometrie) en wordt cytarabine achtergelaten.

Bij aanwijzingen voor liquorbetrokkenheid dient naast de systemische behandeling intrathecale behandelingen gegeven te worden met cytarabine (100 mg) of MTX 15 mg aangevuld met steroïden (prednisolon 20 mg). Bij refractaire CZS betrokkenheid kan het alternatieve cytostaticum gegeven worden.

Het schema hiervoor is als volgt:

- 2 keer per week totdat liquor “schoon” is, vervolgens
- 4 keer wekelijks
- 2 keer om de week
- 4 keer maandelijks (sommige centra behandelen tot een jaar maandelijks)

### **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
2. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474.
3. Ganzel et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008, *J Clin Oncol* 2016; 34:3544-3553
4. Zhang X, Zhang H, Chen L, Wang M, Xi J, Liu X, Xie M, Li D, Gulati ES, Gong S, Wang H. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid (ATRA) treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk groups: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Sep 5;19(1):476
5. Wang H. Arsenic trioxide and mannitol for the treatment of acute promyelocytic leukemia relapse in the central nervous system. *Blood*. 2014; 124: 1998–2000.

## **8.3. Wat is de behandeling van differentiatiesyndromen?**

### **Aanbevelingen**

<p>Het APL-differentiatie syndroom (door ATRA en/of ATO) is een potentieel fatale complicatie waarvoor profylaxe met prednisolon (0,5 mg/kg tot tenminste dag 21) of dexamethason (2 dd 5 mg tot tenminste dag 15) gegeven dient te worden. Bij verdenking op het APL-differentiatie syndroom dient direct met dexamethason 2 dd 10 mg gestart te worden.</p>	<p>SORT A</p>
---	---------------



De diagnose differentiatiesyndroom wordt “per exclusionem” gesteld en is een potentieel fatale complicatie. Het kan ook optreden bij behandeling met IDH-en FLT3-remmers. De behandeling bestaat uit het starten van steroïden en bij onvoldoende respons eventueel staken van de specifieke remmer. Overige maatregelen zijn afhankelijk van de presentatie en zijn gericht op het uitsluiten en behandelen van mogelijk onderliggende alternatieve oorzaken (zoals infecties).	SORT A
--	--------

## Onderbouwing

### 8.3.1: Differentiatiesyndroom bij APL (A-DS)

Het A-DS is een potentieel fatale complicatie van de inductiebehandeling (of in zeldzame gevallen ook later) van een APL, die bij ca. 25% van de patiënten in meer of mindere mate ontstaat door het massaal uitrijpen van blasten en promyelocyten met een snelle stijging van (grote) leukocyten in de bloedbaan.

Het A-DS wordt als ernstig beschouwd indien  $\geq 4$  van de volgende kenmerken aanwezig is:

- (Onverklaarde) koorts
- Kortademigheid
- Pleura en/of pericardvocht
- Longinfiltraten
- Nierfalen
- Hypotensie
- Onverklaarde gewichtstoename (>5 kg)

Patiënten met 2 of 3 van deze kenmerken worden geclassificeerd als matige A-DS.

Ter voorkoming van het A-DS wordt bij een leukocytenaantal van  $>5 \times 10^9/L$  dexamethason (2 dd 5 mg; dag 1-15) of alternatief prednisolon (0.5 mg/kg gedurende 3 weken) gegeven. Ook wordt bij een leukocytose  $> 10 \times 10^9/L$  hydroxycarbamide toegevoegd (zie module 4.1.6).

Mocht desondanks een A-DS optreden, dan dient (onafhankelijk van de ernst) direct gestart te worden met dexamethason 2 dd 10 mg. In principe wordt de ATRA en/of ATO gecontinueerd, tenzij een intensive-care opname noodzakelijk is of als de patiënt al twee weken is behandeld met ATRA en/of ATO. Bij herstel van klachten kunnen de steroïden worden gestaakt en kan de ATRA/ATO, indien aan de orde, weer worden hervat (start met 50% dosisreductie, in een week op te bouwen tot de 100%-dosering).

### 8.3.2: FLT3-remmer geïnduceerd differentiatiesyndroom

Bij ca. 3.5% van de patiënten die met een FLT-3 remmer monotherapie behandeld worden wordt een differentiatiesyndroom (FLT3-DS) gezien. Het FLT3-DS kan direct en tot ca. 90 dagen na het starten optreden. De ernst is wisselend (voor gilteritinib bij 9/11 casus  $\geq$  graad 3). De symptomen zijn specifiek en de diagnose FLT3-DS wordt per exclusionem gesteld.

Mogelijke symptomen zijn:

- Febris eci

- Respiratoire problemen (dyspnoe, pleuravocht, longoedeem)
- Pericardvocht
- Hypotensie
- Vochtretentie (oedeem) met gewichtstoename
- Rash
- Nierfunctiestoornissen
- Febriële neutrofiele dermatose

Bij het vermoeden op het FLT3-DS is het advies de patiënt hemodynamisch te bewaken en steroïden te geven (bijvoorbeeld dexamethason i.v. 2 dd 10 mg tot aan het verbeteren van de klachten, minimaal 3 dagen, zo nodig afbouwen). Als sprake is van ernstige tekenen/symptomen die aanhouden na 48 uur behandeling met steroïden dient de FLT-3 remmer onderbroken te worden. De FLT-3 remmer kan (in dezelfde dosering) hervat worden indien de symptomen zijn afgenomen tot  $\leq$  graad 2.

### 8.3.3: IDH-remmer geïnduceerd differentiatiesyndroom

Bij ca. 10-20% van de patiënten die met IDH remmers behandeld worden wordt het IDH-remmer geïnduceerde differentiatiesyndroom (IDH-DS) beschreven. In combinatie met intensieve chemotherapie treedt het IDH-DS nauwelijks op. In tegenstelling tot andere differentiatiesyndromen wordt dit syndroom gemiddeld na 20-30 dagen gerapporteerd, maar de spreiding is groot (10 dagen tot 5 maanden). De mortaliteit bedraagt ca. 5-6%.

Symptomen passend bij het IDH-DS zijn niet specifiek en dus moeten andere mogelijk onderliggende oorzaken minder waarschijnlijk worden gemaakt. Symptomen die kunnen passen bij het IDH-DS zijn:

- Respiratoire problemen (interstitiële pulmonale infiltraten, pleuravocht, hypoxemie)
- Pericardvocht
- Vochtretentie (oedeem) met gewichtstoename
- Febris eci
- Rash
- Nier- en leverfunctiestoornissen
- Lymfadenopathie
- Botpijn

In het laboratoriumonderzoek kunnen verhoogde neutrofielen en of trombocyten worden gezien en ook in het beenmerg zijn rijpe leukocyten zichtbaar. Ook stollingsstoornissen zijn waargenomen.

Bij het vermoeden op het IDH-DS is het advies steroïden te geven (bijvoorbeeld dexamethason 2 dd 10 mg tot aan het verbeteren van de klachten, minimaal 3 dagen), een eventuele leukocytose met hydroxycarbamide (en zo nodig leukaferese) te onderdrukken en indien geïndiceerd furosemide te geven. Als sprake is van ernstige pulmonale en/ of renale problemen die aanhouden na 48 uur behandeling met steroïden dient ook de IDH remmer onderbroken te worden. Gezien de lange halfwaardetijd van de IDH-remmers enasidenib en ivosidenib is onderbreken van behandeling met de remmer nooit een vervanging voor gebruik van steroïden.

### Literatuurverantwoording

1. Huls G et al. Richtlijn Acute promyelocytenleukemie (APL): richtlijnen voor diagnostiek en behandeling/ Guidelines Acute promyelocyten leukemia (APL): guidelines for diagnosis and treatment. Ned Tijdschr Hematol 2018; 15:396-401
2. Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009; 113:1875-91.
3. Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. Blood 2009;113:775-83. 11. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood 2012;120:1993-2002.
4. Gassparovic L, et al. Incidence of Differentiation Syndrome Associated with Treatment Regimens in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review of the Literature. J. Clin. Med. 2020, 9, 3342
5. Norsworthy KJ, et al. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. Clin. Cancer Res. 2020, 26
6. IDH-DS guidance document for AG-221/enasidenib; version 3.1, 6 November 2017, Celgene Corporation
7. Fathi et al, JAMA Oncol 2018. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study
8. Voorlichtingsbrochure over de risico's van gilteritinib voor voorschrijvers. Astellas Pharma B.V. Versie 2.0 maart 2021

## 8.4. Hoe voorkom en behandel je tumorlyse?

### Aanbevelingen

Het risico op tumorlyse wordt bepaald door de mate van leukocytose, de nierfunctie (kreatinine > 124 µmol/l), het uitgangsurinezuurgehalte (> 450 µmol/l), LDH (> 4x ULN) en de cytotoxiciteit van de behandeling.	SORT A
Tumorlyse dient gemonitord te worden en op basis van het risico met hyperhydratie, allopurinol en/ of rasburicase voorkomen en behandeld te worden.	SORT A

### Onderbouwing

Tumorlyse kan op basis van laboratoriumuitslagen en klinische symptomen beoordeeld worden. Het gaat om metabole afwijkingen, die ontstaan door snelle en massale lyse van maligne cellen en daardoor vrijkomen van intracellulaire bestanddelen in de bloedbaan, wat vervolgens tot symptomen kan leiden.

### Definitie volgens Cairo-Bishop

Bepaling	Absolute waarde	Verandering t.o.v. normaal
Urinezuur	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$	> 25% stijging
Kalium	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$	> 25% stijging
Fosfaat	$\geq 1.45 \text{ mmol/L}$	> 25% stijging
Calcium	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$	< 25% daling
$\geq 2$ veranderingen binnen 3 dagen voor of 7 dagen na chemotherapie		

Klinische tekenen van tumorlyse ontstaat meestal 12-72 uur na oncolytische therapie, indien er sprake is van een grote tumormassa en wordt gekarakteriseerd door lab-technische tumorlyse met tekenen van nierfalen, cardiale aritmie en insulten.

Symptomen zijn: misselijkheid, braken, diarree, anorexie, lethargie, oedeem, decompensatio cordis, hartkloppingen, syncope, hematurie, insulten, spierkrampen, tetanie, plotselinge dood.

### Gradering van klinische tumorlyse volgens Cairo-Bishop

Graad	Kreatinine	Ritmestoornis	Insult
0	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	Geen	Geen
1	$1.5 \times \text{ULN}$	Geen interventie nodig	-
2	$> 1.5-3 \times \text{ULN}$	Niet spoedeisende interventie	Een kort, gegeneraliseerd insult, goed gecontroleerde insulten (met medicatie)
3	$> 3-6 \times \text{ULN}$	Symptomatisch en incompleet gecontroleerd met medicatie of gecontroleerd met bv. defibrillator	Insulten met verminderd bewustzijn, slecht gecontroleerd met gegeneraliseerde insulten
4	$> 6 \times \text{ULN}$	Levensbedreigend	Langdurig, herhaaldelijke, slecht gecontroleerde insulten / status epilepticus
5	Dood	Dood	Dood
ULN: upper limit of normal			

### Risico-evaluatie

Het risico op tumorlyse bij AML wordt met name bepaald door de hoogte van de leukocytose. Overige parameters van belang bij het ontstaan zijn: de nierfunctie (kreatinine  $> 124 \mu\text{mol/l}$ ), het uitgangsurinezuurgehalte ( $> 450 \mu\text{mol/l}$ ), LDH ( $> 4 \times \text{ULN}$ ) en de cytotoxiciteit van de behandeling.

### Risico-stratificatie volgens Coiffier met betrekking tot AML

- Laag:  $\text{WBC} \leq 10 \times 10^9/\text{l}$
- Intermediair:  $\text{WBC} 10-50 \times 10^9/\text{l}$
- Hoog:  $\text{WBC} \geq 50 \times 10^9/\text{l}$ , monoblastair

### Diagnostiek

Bij alle patiënten bij waarbij tumorlyse zou kunnen optreden dienen de volgende parameters bepaald te worden: Kreatinine, Urinezuur, Kalium, Calcium, Fosfaat en LDH

Tijdstippen van bepaling:

- Voor start van de therapie,
- 4-6 uur na de start van de therapie en gedurende de eerste 3 dagen,
- Bij tumorlyse elke 6-8 uur tot einde van de ernstige tumorlyse / verbetering van de labwaarden

### Preventie en Behandeling

#### a. Hyperhydratie

Hyperhydratie wordt geadviseerd bij intermediair en hoog risico op tumorlyse en vindt doorgaans plaats met NaCl 0,9%, 500 ml à 4 uur (dus 3 liter per 24 uur). Bij neiging tot decompensatio cordis of gewichtstoename wordt een lisdiureticum (bijvoorbeeld furosemide) toegevoegd. De streefdiurese ligt boven de 100 ml/uur. Het is aan te raden het gewicht dagelijks te meten.

#### b. Allopurinol

Allopurinol is een xanthine-analoog en inhibeert het enzym xanthine-oxidase en voorkomt daarmee vorming van urinezuur. Dit middel wordt als standaardtherapie bij laag- en intermediair-(tumorlyse)risico patiënten gebruikt, tenzij er reeds spontane tumorlyse optreedt, er een relatieve contra-indicatie voor allopurinol bestaat of allopurinol onvoldoende effect sorteert. Het middel wordt bij voorkeur 48-24 uur voor cytoreductieve therapie gestart

De standaarddosering is 1 dd 300 mg per os, bij een nierinsufficiëntie met een klaring < 30 ml/min wordt dit verlaagd naar 1 dd 100 mg.

Er kunnen interacties optreden bij gebruik samen met thiazidediuretica, ciclosporine, 6-MP, azathioprine, cyclofosfamide en andere cytostatica (groter risico op myelosuppressie) en amoxicilline (groter risico op rash).

#### c. Rasburicase

Rasburicase is een recombinant uraatoxidase en versnelt (katalyseert) de omzetting van urinezuur naar het zeer goed oplosbare allantoine.

Dit middel is standaardtherapie bij hoog risicopatiënten en patiënten met een intermediair risico met tekenen van spontane tumorlyse en onvoldoende respons op allopurinol.

Het middel wordt vlak voor start van de cytoreductieve therapie gegeven in een dosering van 3 mg intraveneus, te herhalen bij persisterend hoog urinezuur (> 476  $\mu\text{mol/L}$ ).

Dosisaanpassingen zijn niet nodig. Het middel is gecontra-indiceerd bij G-6-PD-deficiëntie, zwangerschap en lactatie.

Rasburicase werkt door na bloedafname, derhalve dient het bloedmonster na rasburicase op ijs vervoerd en snel bepaald te worden anders is het urinezuur vals-verlaagd.

#### d. Ondersteunende maatregelen

Mogelijke ondersteunende maatregelen zijn gericht op correctie van ontstaande bloedafwijkingen:

- Hyperkaliëmie (Resonium A, glucose-insuline infuus, hemodialyse)
- Hyperfosfatemie: fosfaatbinders, hemodialyse
- Hypocalciëmie: in principe geen interventie (vergroot risico op calcium-fosfaat-neerslagen), bij symptomatische patiënten suppletie
- Bij tumorlyse  $\geq$  graad 2: overweeg het (tijdelijk) staken van chemotherapie.

- Alkaliseren is achterhaald in verband met onvoldoende bewijs en risico op alkalose en calcium-fosfaat-neerslagen

### **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
2. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474.
3. Ganzel et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008, J Clin Oncol 2016; 34:3544-3553
4. Mughal TI, et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumorlysis syndrome. Cancer Treatment Reviews; 2010; 36: 164-176
5. Coiffier B, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol, 2008; 26: 2767-2778
6. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention and management. Am J Kidney Dis, 2010; 55 (5 suppl 3)
7. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012;120:1993-2002.

## **8.5. Hoe wordt omgegaan met neurotoxiciteit bij cytarabine?**

### **Aanbevelingen**

De incidentie van neurotoxiciteit door cytarabine neemt toe met de leeftijd en de cumulatieve dosering en wordt mede bepaald door de nier- en leverfuncties en bijkomende middelen.	SORT B
---	--------

Bij verdenking op neurotoxiciteit door cytarabine dient dit middel direct gestaakt te worden.	SORT C
---	--------

### **Onderbouwing**

Neurologische toxiciteit van cytarabine wordt bij hoge dosering gerapporteerd tot een incidentie van 14%, afhankelijk van de leeftijd, (cumulatieve) dosering, combinatiebehandeling, nier- en leverfuncties en het bijkomende gebruik andere neurotrope middelen (zo als anti-emetica). De in het CZS behaalde spiegels bedragen 20-

50% van plasmaspiegels met een bifasische klaring (initiële halfwaardetijd 1 uur, terminale halfwaardetijd 3,4 uur).

Er kan sprake zijn van snel optredende toxiciteit met name bij intrathecale toediening waarbij myelopathie en insulsten gezien kunnen worden.

Bij intraveneuze toediening wordt perifere neuropathie, gegeneraliseerde encefalopathie (sommolentie, verwardheid, geheugenverlies, psychose, insulsten) en (acute) cerebellaire toxiciteit met ataxie, nystagmus en dysarthrie gezien. Tekenen van cerebellaire dysfunctie treden vooral tussen dag 3 en 8 na start van de behandeling op en verdwijnen meestal in 3 tot 10 dagen (tot 30% houdt restverschijnselen of komt te overlijden).

Bij elke verdenking op neurotoxiciteit (regelmatig beginnend met nystagmus en of ataxie) moet cytarabine onmiddellijk worden gestopt. Gegevens over het herstarten van hoge dosis (d.w.z.  $\geq 2000$  mg/m<sup>2</sup>) cytarabine zijn schaars. In de praktijk wordt cytarabine niet in hoge dosering hervat bij eerdere neurologische toxiciteit.

De dosering dient bij nier- en leverfunctiestoornissen te worden aangepast conform de "bccancer cancer drug manual"-adviezen (<http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual> button "Go to the Drug Index" en dan de monograph van het desbetreffende middel).

### **Literatuurverantwoording**

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
2. Döhner H, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474.
3. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012;120:1993-2002.
4. Baker JW, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol. 1991 Apr;9(4):679-93
5. Ganzel et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008, J Clin Oncol 2016: 34:3544-3553

## **8.6. Wat is de aangewezen behandeling van pneumonitis?**

### **Aanbevelingen**

In zeldzame gevallen wordt bij het gebruik van hypomethylerende therapie en cytarabine een pneumonitis gezien. Direct staken van de behandeling en hoge dosis steroïden worden geadviseerd.	SORT C
---	--------

## Onderbouwing

Bij cytarabine en hypomethylerende therapie (zowel azacitidine als decitabine) wordt in zeer zeldzame gevallen (< 0.1%) een pneumonitisbeeld beschreven. Patiënten presenteren zich doorgaans met klachten van koorts, hoesten en kortademigheid. Omdat deze klachten aspecifiek zijn en vaker bepaald worden door infecties of andere onderliggende problemen, betreft het een diagnose per exclusionem. Het advies is het middel direct te staken en hoge dosis steroïden te geven omdat de mortaliteit ca. 20% bedraagt.

### *Literatuurverantwoording*

1. Nguyen P, et al. Azacitidine-induced pneumonitis and literature review. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 29;13(10):e236349
2. Verriere B, et al. Azacitidine-Induced Interstitial Pneumonitis. *Am J Ther.* Sep-Oct 2016;23(5):e1205-8
3. Alnimer Y, et al. Azacitidine-induced cryptogenic organizing pneumonia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016 Jan 20;10:15.
4. Tham RT, et al. Pulmonary complications of cytosine-arabinoside therapy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:23-27.



# Module 9: Familiaire predispositie

## Wat is familiale predispositie, hoe wordt dit gediagnosticeerd en wat zijn de consequenties?

### Aanbevelingen

Onderzoek naar een kiembaanpredispositie voor het ontwikkelen van AML wordt aangeraden bij een verdachte familieanamnese, specifieke klinische bevindingen bij lichamelijk onderzoek en/ of bij een mutatie met een VAF > 40% (in geval van CEBPA, TP53 of RUNX1).	SORT B
--	--------

### Onderbouwing

Bij een deel van de AML-patiënten (schatting 5-10%) is sprake van een aangeboren aanleg voor het ontwikkelen van myeloïde maligniteiten. De onderliggende 'germline'-mutaties kunnen overgeërfd zijn of 'de novo' ontstaan. De onderliggende mutaties leiden soms tot pre-leukemische syndromen (waaronder predispositie voor andere vormen van kanker), maar dit is niet altijd het geval. Het is van belang de aanwezigheid van germline-mutaties te identificeren omdat het belangrijke consequenties kan hebben voor de behandeling van de patiënt (indicatie en geschiktheid voor een allogene SCT; donorkeuze; conditionering) maar ook genetische counseling en surveillance. Dit belang is onderstreept door vastlegging van 'myeloid neoplasms with germ line predisposition' in de WHO-classificatie 2016 en in de ELN-richtlijnen (zie ook module 1).

Screening voor germline-predispositie bij een patiënt met AML dient (bij diagnose) ingezet te worden indien sprake is van een verdachte familieanamnese of bij lichamelijk onderzoek specifieke bevindingen worden gedaan (zoals beschreven in onderstaande tabel). Ook indien bij moleculair onderzoek een *RUNX1*, *TP53*, of een *CEBPA*-mutatie gevonden wordt met een VAF  $\geq$  40% dient germline-aanwezigheid van de mutatie uitgesloten te worden. De frequentie van germline-mutaties bij een *RUNX1* mutatie lijkt rond de 10% te liggen (de beschreven incidentie kent een grote spreiding, tot 30%, waarschijnlijk door bias, cohort verschillen, verschil in technieken en variabiliteit in het duiden van pathogeniciteit van varianten).

Diagnostiek vindt op indicatie plaats middels (panel-based) sequencing van kandidaat predispositie genen (bijvoorbeeld via [https://hema13.erasmusmc.nl/info/ToelichtingUitslagWebsiteMD\\_PDP.pdf](https://hema13.erasmusmc.nl/info/ToelichtingUitslagWebsiteMD_PDP.pdf)). Voor het inzetten van de screening dient de patiënt geïnformeerd te worden over het doel en de

mogelijke consequenties van de screening. Gekweekte huidfibroblasten zijn de gouden standaard als het gaat om het diagnostisch materiaal, maar speeksel of beenmerg in remissie na kuur 1 kan ook zeer informatief zijn (met name ter uitsluiting van germline-betrokkenheid). Uitkomsten van genetische testen dienen bij voorkeur interdisciplinair besproken en geïnterpreteerd te worden. In het uitkomstgesprek met de patiënt is aandacht voor de betekenis van de test, de consequenties voor de behandeling alsmede eventuele aanbevelingen voor screening naar maligniteiten en surveillance. Voor informatie over erfelijkheid en de eventuele screening van familieleden wordt patiënt verwezen naar de afdeling Klinische Genetica.

Bevindingen, die op een germline-mutatie zouden kunnen wijzen

Syndroom (mutatie)	Mogelijke manifestaties
Familiair MDS/AML met gemuteerd GATA2 (Emberger syndroom, MonoMac syndroom) ( <i>GATA2</i> )	Congenitale doofheid, immunodeficiëntie (opportunistische infecties), pulmonale alveolaire proteïnose, cutane of anogenitale wratten, primair lymfoedeem
Familiaire trombocyten stoornis met neiging tot myeloïde maligniteit ( <i>RUNX1</i> )	Trombocytopenie
Trombocytopenie 2 ( <i>ANKRD2</i> ) en trombocytopenie 5 ( <i>ETV6</i> )	Trombocytopenie
Li-Fraumeni syndroom ( <i>TP53</i> )	Cerebrale, adrenale en mamma-maligniteiten, sarcoom
Teleomeer problemen ( <i>TERT/ TERC</i> )	Vroegtijdig grijs worden, afwijkende reticulair huidpigmentatie, nageldystrofie, vroege hoofd-/ hals of anogenitale maligniteiten, huidmaligniteiten, orale leukoplakie, longfibrose/ emfyseem, idiopatische levercirrose
Fanconi anemie ( <i>FANCA, FANCB, etc.</i> )	Klein, dysmorf gelaat, café au lait vlekken, duimafwijkingen, skeletafwijkingen
Diamond-Blackfan anemie (verschillende <i>RPL</i> en <i>RPS</i> genen)	Duimafwijkingen, klein, dysmorf gelaat
Shwachman-Diamond syndrome ( <i>SBDS</i> )	Steathorrhoe, klein, thoraxdysplasie
Ernstige congenitale neutropenie ( <i>ELANE, HAX1</i> )	Neutropenie
Familiair MDS/AML met gemuteerd <i>DDX41</i> ( <i>DDX41</i> )	Cytopenie

### Literatuurverantwoording

1. Churpek JE, Godley LA. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800-1813.
2. Godley LA and Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies:

management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4):424-432

3. Raaijmakers MHGP et al. Genetische predispositie voor myeloïde maligniteiten: diagnostiek en beleid. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 5, 208-217, 2018
4. Weinberg OK, et al. Germline Predisposition to Hematolymphoid Neoplasia. 2017 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop Report. *Am J Clin Pathol*. 2019 Aug; 152(3): 258–276
5. Ernst MPT, et al. RUNX1 germline variants in RUNX1-mutant AML: How frequent? *Blood* 2020. Oct 19;

# Module 10: Ondersteunende behandelingen

## 10.1 Welke algemene maatregelen worden als ondersteunende therapie genomen?

### Aanbevelingen

Door het gebruik van infectieprofylaxe (antibiotisch en antifungaal) is de overleving van patiënten met AML die intensief behandeld worden significant verbeterd.	SORT A
Ten aanzien van trombocytentransfusies en erythrocytentransfusies wordt het landelijke transfusiebeleid gevolgd.	SORT A
G-CSF als toevoeging aan de behandeling van AML wordt niet standaard geadviseerd omdat het geen overlevingsvoordeel oplevert en niet kosteneffectief is gebleken.	SORT A

De overleving van patiënten met een AML is in de afgelopen decennia, mede dank zij een verbetering van de ondersteunende behandeling, sterk verbeterd. Met name profylactische anti-infectieuze behandeling speelt hierbij een belangrijke rol.

Handige algemene adviezen voor optimale ondersteunende behandeling:

- Afnemen van surveillancetekenen en gebruik van antibiotische profylaxe:
  - SDD: ciprofloxacine 2 dd 500 mg of co-trimoxazol 3 dd 960 mg (na 1 week dosis verlagen naar 2 dd 960 mg) en colistine 4 dd 200 mg en fungizone 4 dd 5 ml/500 mg of fluconazol 1 dd 50-200 mg of ander azol)
  - Streptococceprofylaxe: bij het (verwachte) optreden van mucositis met penicilline 4 dd 1 miljoen IE (bij allergie: cefazoline 3 dd 1 g)
- Ten aanzien van trombocytentransfusies (zie ook 'Richtlijnen voor transfusie') blijkt een transfusiegrens van  $< 10 \times 10^9/L$  niet inferieur te zijn aan  $< 20 \times 10^9/L$ , mits op individuele basis de grens wordt bijgesteld bij antistollingsgebruik, bloedingen en eventueel ernstige infecties;
- Een transfusiegrens voor anemie  $< 5$  mmol/l is alom geaccepteerd, wel is de tendens om in lijn met de algemene transfusierichtlijn een hemoglobinewaarde tot 4,3 mmol/l te accepteren en dan pas te transfunderen.
- Randon stamcelafereze en -transplantatie dienen bestraalde bloedproducten gegeven te worden.
- Extra maatregelen ter voorkoming van infecties:
  - Multi-disciplinair opgestelde protocollen tav infectiepreventie, -detectie en -behandeling

- Geen bloemen op kamer/afdeling
- Kiemarme voeding tijdens aplasie
- Bij (langdurige) neutropenie verpleging op isolatiekamer waar mogelijk (volgorde van voorrang: allogene SCT na myeloablatieve conditionering, primaire behandeling acute leukemie (AML > ALL), ATG-behandeling, autologe SCT, recidief acute leukemie); behandeling op een isolatiekamer is echter niet obligaat.
- Bij vrouwen met IUD (spiraal) deze verwijderen
- Geen suppositoria, niet rectaal temperaturen
- Vrouwen in fertile leeftijd: norethisteron 1 dd 5 - 10 mg of lynestrenol als menstruatieonderdrukking
- Anti-emetica: ondansetron of granisetron; zo nodig aanvullen met metoclopramide, lorazepam; dexamethason en/ of aprepitant
- Bij hoge dosis cytarabine ( $\geq 1000$  mg/12 uur): hypromellose oogdruppels, zo nodig aangevuld met dexamethason oogdruppels (1 mg/ ml 4 dd 1 druppel)
- Goede centraal veneuze toegang (CVL of PICC-lijn) bij intensieve kuren (let op adequate stolling, complicaties zo al pneumothorax en ritmestoornissen)
- Goede intake-controle door diëtetic met bijvoeding waar nodig.
- Diarree-remmers (loperamide) bij ernstige, niet-infectieuze diarree
- Goede bewegingsondersteuning door fysiotherapie

Het gebruik van groeifactoren (zoals G-CSF) verkort de neutropenieduur en ziekenhuisopname, maar vertaalt zich niet in een overlevingsvoordeel en is niet kosteneffectief gebleken. Derhalve wordt standaardgebruik niet geadviseerd.

### **Literatuurverantwoording**

1. Bloedtransfusiebeleid FMS 15-10-2020
2. Döhner H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115:453-474

## **10.2 Hoe wordt omgegaan met de psychosociale belasting die een AML en de behandeling hiervan met zich mee brengt?**

### **Aanbevelingen**

AML veroorzaakt een grote psychosociale belasting voor de patiënt.
--

SORT A
--------

## Onderbouwing

De diagnose AML, de behandeling en de periode daarna kunnen gepaard gaan met milde tot ernstige psychosociale problematiek. In studies aangaande psychosociale belasting van AML wordt gerapporteerd, dat veel patiënten angst en/ of depressie ervaren.

Basale psychosociale zorg dient derhalve onderdeel te zijn van de behandeling. In overeenstemming met de Richtlijn “Detecteren behoefte psychosociale zorg” vindt de werkgroep dat basale psychosociale zorg de volgende aspecten omvat:

- Voorlichting (informatie over ziekte en behandeling en over de mogelijke klachten die daardoor kunnen ontstaan)
- Professioneel voeren van slecht nieuws gesprek
- Ondersteuning in het besluitvormingsproces bij het maken van behandelkeuzes
- Ondersteunende gesprekscontacten (o.a. normaliseren en erkenning van psychische klachten)
- Detecteren van psychisch leed, problemen en de behoefte aan gespecialiseerde zorg voor psychosociale en fysieke problemen en verwijzen op grond van gesignaleerde problemen
- Informeren over en stimuleren van zelfmanagement taken en laagdrempelig lotgenotencontact (verwijzen naar de mogelijkheden die Hematon biedt).

Overwogen moet worden op verschillende meetmomenten (bijvoorbeeld bij diagnose, eens per 3 maanden gedurende behandeling, na voltooiing van de behandeling, bij constatering van een recidief, bij besluit tot palliatieve behandeling) ter detectie van behoefte aan psychosociale zorg de Lastmeter in te zetten. Meten betekent ook bespreken van het ingevulde meetinstrument.

## Literatuurverantwoording

1. [www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg](http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg)
2. Wiese M, Daver N. Unmet Clinical Needs and Economic Burden of Disease in the Treatment Landscape of Acute Myeloid Leukemia. *Am J Manag Care*. 2018;24: S347-355
3. Sodergren SC, Husson O, Rohde GE, et al. A life put on pause: an exploration of the health-related quality of life issues relevant to adolescents and young adults with cancer [published online March 22, 2018]. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2018. doi: 10.1089/jayao.2017.0110.
4. Muffly LS, Hlubocky FJ, Khan N, et al. Psychological morbidities in adolescent and young adult blood cancer patients during curative-intent therapy and early survivorship. *Cancer*. 2016;122(6):954-961. doi: 10.1002/cncr.29868.

# Module 11: Organisatie van zorg

## Hoe dient de zorg voor patiënten met een AML georganiseerd te zijn?

### Aanbevelingen

De noodzakelijke diagnostiek en de mogelijke behandeling voor patiënten met AML wordt steeds complexer.	SORT A
Behandelingsuitkomsten zijn afhankelijk van de expertise van het team, dit wordt mede bepaald door ervaringsuren (op het specifieke gebied) en het aantal behandelde patiënten (met een ziekte/ bepaalde behandeling).	SORT A
De leukemiewerkgroep is van mening dat alle patiënten met een AML voor start van de behandeling met een consulterend centrum besproken moeten worden om tot een weloverwogen therapieplan te komen. Regioafspraken zijn leidend voor “waar wat kan”.	SORT C

### Onderbouwing

De ontwikkelingen rondom AML-diagnostiek brengen de laatste jaren een zeer snel toenemende complexiteit met zich mee. Derhalve is voor snelle, kwalitatief hoogwaardige diagnostiek centralisatie (in de regio) nodig.

Ten aanzien van de behandeling van patiënten met een AML zijn in het echeloneringdocument van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie basisvoorwaarden voor centra gedefinieerd die patiënten met een AML mogen behandelen. De behandeling wordt door het toenemende aantal doelgerichte behandelingen en keuzemogelijkheden steeds ingewikkelder en vraagt om ervaren, genuanceerde toepassing van de bestaande mogelijkheden. Door de diversiteit aan therapeutische mogelijkheden wordt het aantal patiënten dat met een zelfde soort therapie behandeld wordt steeds kleiner, wat het voldoende opbouwen van expertise bij kleinere aantallen ingewikkeld maakt.

Derhalve is onder andere het hoofdstuk “Veilige introductie van nieuwe geneesmiddelen in Nederland en de regio” voor de behandeling van patiënten met een AML van toepassing.

De werkgroep echelonering is van mening dat hierbij 2 zaken van belang zijn.

- Voldoende expertise van andere specialisten (zoals intensivisten, longartsen, nefrologen en neurologen) en aanwezigheid van infrastructuur om ernstige complicaties op te kunnen vangen.

- Het leren omgaan met een middel, door effectiviteit en (minder ernstige) bijwerkingen te (her)kennen, hetgeen verkregen wordt door veelvuldig gebruik.

Onder het hoofdstukje intensieve en complexe hematologische zorg (van het echeloneringdocument) staat onder andere vermeld, dat om deze zorg te kunnen leveren minimaal 3 hematologen in het betreffende centrum werkzaam moeten zijn en er 24/7 toegang tot een internist-hematoloog beschikbaar moet zijn (eventueel met tussenkomst van een dienstdoende internist-oncoloog) om kwalitatief goede zorg te leveren voor patiënten met complexe ziektebeelden die intensief behandeld worden. De werkgroep stelde vast dat een exacte volumegrens niet hard te onderbouwen is maar dat

- Algemeen onderschreven wordt dat ervaring de kwaliteit van de beroepsoefenaar gunstig beïnvloedt (de 10.000 uren regel)
- Om die reden overlegstructuren van belang zijn, omdat deze voorzien in een toename van ervaring, echter dat een klassiek MDO voor 24/7 zorg niet toereikend is
- Alle literatuur over volume en uitkomst ook binnen het hematologisch domein in dezelfde richting wijzen, namelijk trend tot betere uitkomst, soms zelfs significant
- Een benchmarkanalyse over de uitkomsten van zorg niet mogelijk is onder de 20 patiënten, hetgeen uit een recente EBMT-analyse is gebleken (NB: dit aantal dateert van voor het tijdperk dat doelgerichte therapie werd toegepast en er dus minder therapeutische opties waren).

Uit een analyse van het IKNL ten aanzien van nieuwe gediagnosticeerde patiënten met AML is gebleken, dat de zorg voor AML dermate versnipperd is dat in veel van de HIC C ziekenhuizen en zelfs een enkel B-ziekenhuis de huidige grens van 10 patiënten niet wordt gehaald (hierbij dient wel opgemerkt dat hoog risico MDS in deze analyse ontbrak).

Om die reden is het voorstel van de leukemiewerkgroep om:

- Per direct de grens van minimaal 10 nieuw gediagnosticeerde en behandelde AML/hoog risico MDS patiënten per jaar te hanteren en te monitoren via het IKNL
- Uiterlijk 31-12-2021 over te gaan naar een getalscriterium van 20. Waarbij alle nieuw gediagnosticeerde AML/hoog risico MDS patiënten die behandeld worden, behoudens die patiënten die alleen ondersteunende therapie in de vorm van hydroxycarbamide (of vergelijkbare orale cytostatica) en transfusie van bloedproducten krijgen geteld worden. Het waarborgen van kwaliteit van steeds complexer wordende zorg is het doel van de hernieuwde echelonering en niet een getalscriterium an sich. Indien het regionale samenwerkingsverband voorziet in minimaal 1 centrum dat wel voldoet aan het getalscriterium (in het algemeen het echelon A of B ziekenhuis), kan afgeweken worden van het getalscriterium, mits in het regionale samenwerkingsverband de zorg voor AML/hoog risico MDS officieel is vastgelegd en er een jaarlijkse regio evaluatie van deze zorg plaats vindt. De werkgroep is van mening dat over de jaren die afwijking niet structureel lager moet zijn dan 20, gezien de noodzaak van praktische ervaring op dagelijkse basis. De werkgroep echelonering heeft om die reden een sterke voorkeur voor een regionaal verwijzingspatroon dat een continue expositie aan zorg voor patiënten met AML/hoog risico MDS binnen de centra ondersteund.



- De regio wordt in de regio gelegd, door het maken van een samenwerkingsverband waarin de organisatie van de diagnostiek, van de 24/7 mogelijkheid tot overleg en van een gezamenlijk bij voorkeur separaat MDO over AML/hoog risico MDS zorg moeten worden vastgelegd. Hierbij dient dan tevens de coördinatie van acute opvang van nieuwe patiënten met AML/hoog risico MDS en de opvang van patiënten met complicaties betrokken te worden. Er vindt een jaarlijkse evaluatie plaats met de centra in de regio die deze zorg verrichten waarin protocollen, praktijkvoering met betrekking tot diagnostiek, doorlooptijden, behandeling en complicaties gezamenlijk worden besproken. Hierbij wordt mede gebruikt gemaakt van de data die beschikbaar zijn bij IKNL
- Regionaal kan middels een shared care model worden vastgelegd of individuele patiënten behandeling met vast omschreven (bv palliatieve epigenetische) therapie buiten de echelon A, B en C HIC ziekenhuizen kunnen ondergaan, mits een eerste consultatie voor diagnostiek en het vaststellen van een behandelplan met het echelon A, B of C HIC ziekenhuis heeft plaatsgevonden en dat nadien het beloop via het regionale MDO vervolgd wordt.

In de tabel op het einde van het echeloneringsdocument worden alle randvoorwaarden voor de verschillende ziekenhuis-echelons aangegeven.

De HOVON-leukemiewerkgroep confirmeert zich aan de voorstellen van dit document en plaatst hierbij volgende expliciterende kanttekeningen:

- Op alle werkdagen dient minimaal een hematoloog fysiek in het ziekenhuis aanwezig te zijn (in avond-/ nacht- en weekenduren is een hematoloog 24/7 bereikbaar voor overleg), dit geldt ook tijdens part-timedagen, vakanties en congressen
- De hematoloog loopt dagelijks langs de afdeling (voor supervisie) en ziet nieuw opgenomen patiënten met een AML zelf binnen 24 uur

Het verrichten van autologe en allogene stamceltransplantaties is vergunningplichtige zorg. De vergunningen zijn verleend door het ministerie van VWS en gebaseerd op de criteria van de gezondheidsraad ('Haematopoietic stem cells'; Health Council, 10-09-2003). De inspectie geschiedt via de JACIE-accreditatie-organisatie.

### ***Literatuurverantwoording***

1. HOVON echelonering versie 2020-definitief
2. Bhatt VR, et al. Early mortality and overall survival of acute myeloid leukemia based on facility type. *Am J Hematol.* 2017;92:764–771

# Module 12: (Therapie)schemata

## Basischema

### Cyclus 1

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	200 mg/m <sup>2</sup> continu	Dag 1 t/m 7
Daunorubicine	60 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 3

### Cyclus 2

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	2 dd 1000 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 6
Daunorubicine *	60 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 3

\* Patiënten  $\geq$  61 jaar krijgen geen daunorubicine

## Gemtuzumab ozogamicine gecombineerd met intensieve chemotherapie

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	200 mg/m <sup>2</sup> continu	Dag 1 t/m 7
Daunorubicine	60 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 3
Gemtuzumab ozogamicine	3 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1,4,7 (maximaal 5mg per dosis)

## Vyxeos

### Cyclus 1

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine / daunorubicine	100 mg + 44 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1, 3 en 5*

\* Bij onvoldoende respons kan deze kuur herhaald worden, dan enkel dag 1 en 3 geven (dag 5 laten vervallen)

### Cyclus 2

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine / daunorubicine	65 mg + 29 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1, 3

Deze kuur kan eventueel herhaald worden

## Onderhoudsbehandeling na intensieve therapie

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine	50 mg/m <sup>2</sup> *	Dag 1 t/m 5

\* wordt gegeven a 4 weken

## APL laag en intermediair risico

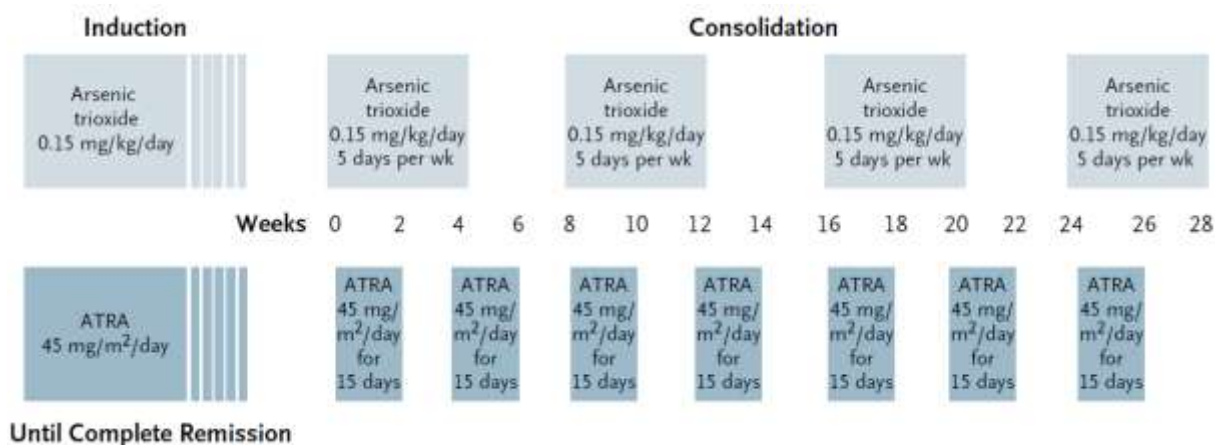
### Inductie

Middel	Dosering	Dagen
ATO (arseentrioxide)	0,15 mg/kg	Dag 1 t/m 28 of telkens met een week verlengt tot aan CR
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 28 of telkens met een week verlengt tot aan CR

### Consolidatie

Middel	Dosering	Dagen
ATO (arseentrioxide)	0,15 mg/kg	Dag 1 t/m 5 Gedurende 4 weken Gevolgd door 4 weken rust
ATRA (all- transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 14 Gedurende 2 weken Gevolgd door 2 weken rust

De consolidatiebehandeling wordt minimaal 4 keer herhaald of tot aan CR (laatste cyclus 1 blok ATRA ipv 2)



## APL hoog risico

### Inductie

Middel	Dosering	Dagen
Idarubicine	12 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 2, 4, 6 en 8 *
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 28 of telkens met een week verlengt tot aan CR

\* patiënten > 70 jaar: dag 8 laten vervallen

### Consolidatie cyclus 1

Middel	Dosering	Dagen
Idarubicine	5 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 4
Cytarabine	1000 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 4
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 15

### Consolidatie cyclus 2

Middel	Dosering	Dagen
Mitoxantrone	10 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 15

### Consolidatie cyclus 3

Middel	Dosering	Dagen
Idarubicine	12 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1
Cytarabine	3 dd 150 mg/ m <sup>2</sup> sc	Dag 1 t/m 4
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 15

### Onderhoudsbehandeling (2 jaar), indien in CR

Middel	Dosering	Dagen
6-Mercaptopurine	1 dd 50 mg/ m <sup>2</sup> **	Dag 1 t/m 28 *
MTX	15 mg/ m <sup>2</sup> **	Dag 1 *
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m <sup>2</sup> verdeeld over 2 giften per dag	Elke 3 maanden Dag 1 t/m 15

\* alle 3 maanden voor 15 dagen onderbreken tijdens ATRA

\*\* dosisreducties neutropenie 1-1.5x10<sup>9</sup>/L dosis halveren, neutropenie < 0,5x10<sup>9</sup>/L stop onderhoud tijdelijk, zo nodig dosisreductie MTX bij lever- / nierfunctiestoornissen conform farmacotherapeutisch kompas

## Decitabine

### Inductie (tot blasten in beenmerg ≤ 5%)

Middel	Dosering	Dagen
Decitabine	20 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 10

Elke 4 weken

### Onderhoud (tot aan progressie)

Middel	Dosering	Dagen
Decitabine	20 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5

Elke 4 weken

## Azacitidine

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine	75 mg/ m <sup>2</sup> *	Dag 1 t/m 7 of Dag 1 t/m5 en 8 t/9*

Elke 4 weken

\* Bij cytopenie (zonder aanwijzingen voor progressieve ziekte) eventueel dosis reduceren naar 100 mg (fixed dose) voor 7 dagen en/ of naar 5 dagen.

## Cytarabine (lage dosering sc)

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	2 dd 20 mg sc	Dag 1 t/m 10

Elke 4-6 weken

## Consolidatie intensieve therapie

Cyclus 3

Middel	Dosering	Dagen
Mitoxantrone	10 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5*
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5*

\* Patiënten  $\geq$  61 jaar krijgen een dosisaanpassing mitoxantrone en etoposide dag 1 t/m 3

Conditionering autologe transplantatie

Middel	Dosering	Dagen
Busulfan oraal of Busulfan i.v.	4 dd 1 mg/kg  4 dd 0.8 mg/kg/AIBW of 1 dd 3,2 mg/kg	Dag -7 t/m -4
Cyclofosfamide	60 mg/kg	Dag -3 t/m -2
Fenytoïne  Of	4 dd 5 mg/kg 1 dd 5 mg/kg	Dag -9 Dag -8 t/m -4
Diazepam	4 dd 5 mg p.o.	Dag -8 t/m -3
Uromitexan (Mesna)	12 mg/kg in een kwartier gevolgd door 60 mg/kg in 24 uur	Dag -3 t/m -2
Stamcelteruggave		Dag 0

## Refractaire AML of recidiefbehandeling

FLAMSA-RIC

Middel	Dosering	Dagen
Fludarabine	4 dd 30 mg/m <sup>2</sup>	Dag -12 t/m -9

Cytarabine	4 dd 2 g/m <sup>2</sup>	Dag -12 t/m -9
Amsacrine	4 dd 100 mg/m <sup>2</sup>	Dag -12 t/m -9
TBI	4 Gy	Dag -5
Cyclofosfamide	40 mg/kg bij SIB 60 mg/kg bij MUD	Dag -4 t/m -3
ATG	10 mg/kg bij SIB 20 mg/kg bij MUD	Dag -4 t/m -2
Stamcelinfusie		Dag 0

#### IDAC

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	2 dd 1000-1500 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 6*
Daunorubicine of Idarubicine of Mitoxantrone	45-60 mg/ m <sup>2</sup>  8-10 mg/ m <sup>2</sup>  8-10 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 3  Dag 3 t/m 5  Dag 1 t/m 3

\* Patiënten ≥ 61 jaar krijgen 3 dagen ipv 6 dagen

#### MEC

Middel	Dosering	Dagen
Mitoxantrone	8 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5
Etoposide	100 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 3
Cytarabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5

#### FLAG-IDA

Middel	Dosering	Dagen
Fludarabine	30 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 2 t/m 6
Cytarabine	1500-2000 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 2 t/m 6
Idarubicine	10 mg/m <sup>2</sup>	Dag 2 t/m 4
G-CSF	5 µg/kg sc	Dag 1 t/m 5

#### HAM

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	2 dd 3000 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 5
Mitoxantrone	12 mg/m <sup>2</sup>	Dag 3 t/m 5

#### Hoge dosis cytarabine

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	2 dd 3000 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 t/m 6

### “Compassionate use” bij refractaire of recidief behandeling

#### Gilteritinib

Middel	Dosering	Dagen
Gilteritinib	1 dd 120 mg	Onafgebroken

Ivosidenib

Middel	Dosering	Dagen
Ivosidenib	1 dd 500 mg	Onafgebroken

Enasidenib

Middel	Dosering	Dagen
Enasidenib	1 dd 100 mg	Onafgebroken

HMA + venetoclax

Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers

Reguliere dosering venetoclax***	Geadviseerde dosering bij combinatie met <u>matige</u> CYP3A remmer*	Geadviseerde dosering bij combinatie met <u>sterke</u> CYP3A remmer**
100 mg	50 mg	10 mg
200 mg	100 mg	20 mg
400 mg	200 mg	100 mg

NB: na het staken van de CYP3A remmer, kan de dosering venetoclax (zonder opbouwschema) na 2-3 dagen in de reguliere dosering worden hervat

\* Bijvoorbeeld: ciproxin, erytromycine, fluconazol isavuconazol, aprepitant, cimetidine, ciclosporine, verapamil NB: hetzelfde geldt voor P-gp remmers zo als amiodarone, carvedilol, quinidine

\*\* Bijvoorbeeld: claritromycine, posaconazol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol, diltiazem, lopinavir, ritonavir

\*\*\* venetoclax met voedsel innemen

Cyclus 1

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine of Decitabine	75 mg/m <sup>2</sup> sc 20 mg/ m <sup>2</sup> iv	Dag 1-7 Dag 1 t/m 5
Venetoclax	Ramp-up 100 mg* po 200 mg * po 400 mg*po	Dag 1 Dag 2 Dag 3 t/m 28

\* Dosisreductie zie bovenstaande tabel “Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers”

Cyclus 2 en 3

Middel	Responsstatus BM	Dosering	Dagen
Azacitidine		75 mg/m <sup>2</sup> sc	Dag 1-7

of Decitabine		20 mg/ m <sup>2</sup> iv	Dag 1 t/m 5
Venetoclax	<5% blasten en cellulariteit > 20% **	400 mg*	Dag 1-21 of Dag 1-14***
	<5% blasten en cellulariteit < 20% **	400 mg*	Dag 1-14
	≥5% blasten en cellulariteit > 20%	400 mg*	Dag 1-28; start zsm onafhankelijk van herstel
	≥5% blasten en cellulariteit < 20%****	400 mg*	Dag 1-28 of Dag 1-21****

\* Dosisreductie zie bovenstaande tabel “Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers”

\*\* Start cyclus (HMA + venetoclax) pas indien neutrofielen > 0,5x10<sup>9</sup>/L (maximaal 14 dagen uitstel)

\*\*\* venetoclax in cyclus 2 dag 1-21 en cyclus 3 dag 1-14

\*\*\*\* Stel cyclus (HMA + venetoclax) 1 (of 2) weken uit en herhaal BM onderzoek:

- als cellulariteit > 20%, indien blasten < 5%: dan venetoclax dag 1-21, indien blasten > 5% venetoclax dag 1-28

- als cellulariteit < 20%, indien blasten < 5%: dan venetoclax dag 1-14 en indien blasten > 5% dan venetoclax dag 1-21

#### Cyclus 4 en verder

Middel	Responsstatus	Dosering	Dagen
Azacitidine of Decitabine		75 mg/m <sup>2</sup> sc	Dag 1-7***
		20 mg/ m <sup>2</sup> iv	Dag 1 t/m 5
Venetoclax	Bij voldoende hersteld bloedbeeld is een BM niet nodig	400 mg*	Dag 1-14**
	Bij progressieve verdenking progressieve ziekte, herhaal BM; als ≥5% blasten in BM	Stop behandeling	

\* Dosisreductie zie bovenstaande tabel “Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers”

\*\* Start cyclus (HMA + venetoclax) pas indien neutrofielen > 0,5x10<sup>9</sup>/L (maximaal 14 dagen uitstel)

\*\*\* Bij persisterende cytopenie (onder venetoclax 14 dagen) overweeg dosisreductie HMA (bv azacitidine 100 mg voor 5 of 7 dagen)





# Implementatie

Een aantal leden van de Hovon werkgroep voor acute leukemie hebben de richtlijn in concept voorbereid en vervolgens aan alle werkgroepleden ter beoordeling aangeboden. Het commentaar is getoetst en waar relevant bevonden verwerkt en vervolgens voor een laatste beoordeling aan iedereen verstuurd. Op 29-06-2021 is de conceptrichtlijn voor commentaar aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) en aan de patiëntenvereniging "Hematon" aangeboden om de kwaliteit te optimaliseren, de uitvoerbaarheid te waarborgen en draagvalk te creëren.

Een respondent maakten van deze uitnodiging gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep.

Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn als volgt verspreid:

- Per mail naar de leden van de NVvH
- Publicatie (link naar) van de richtlijn op de websites van Stichting HOVON ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)) en de NVvH ([www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl))
- Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

# Sorting



# Kwaliteitsindicatoren

De Hovon werkgroep acute leukemie heeft ervoor gekozen om de volgende kwaliteitsindicatoren te stellen:

1. Diagnostiek van cytogenetica en moleculaire afwijkingen voor aanvang van de behandeling uitgevoerd/ verricht conform deze richtlijn
2. Behandeling van een nieuw gediagnosticeerde AML uitgevoerd conform de richtlijn (en voor perifere centra besproken met consulterend regionaal centrum)
3. Het minimum aantal patiënten met een nieuwe acute myeloïde leukemie dat per centrum behandeld wordt voldoet aan de in dit document gestelde eisen

# Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben aangegeven onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben in onderstaande tabel eventuele belangenverstremgeling ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn.

Lid	Belangenverstremgeling
G.A. Huls	Ad hoc advisory boards: Celgene, Janssen, Astellas
S.K. Klein	Geen
E. Ammatuna	Geen
A.B. Mulder	Geen
M. Raaijmakers	Research support: Celgene. Ad hoc advisory boards : Celgene, Novartis, Astellas.
G. Ossenkoppele	Novartis, Pfizer, BMS, J&J, Celgene, AGIOS, Amgen, Astellas, Roche, JAZZ , Abbvie, Pharmaceuticals, MERUS, Gilead, Servier
B. Löwenberg	Geen
M. Jongen- Lavrencic	Geen
B. Wouters	Geen
J. Cornelissen	Geen
P. Valk	Geen
A.A. van de Loosdrecht	Novartis, Celgene/BMS, Roche, Alexion, Amgen, Merus, Takeda
J.J.W.M Janssen	Research ondersteuning: Novartis, BMS; Advisory boards: Incyte, Novartis, Pfizer, Abbvie; Speaker's fees: Pfizer, Incyte. Tevens voorzitter van Stichting Apps for Care and Science die unrestricted grants heeft ontvangen van Abbvie, Beigene, Astellas, Novartis, Amgen, Sanofi Genzyme, Takeda, Jazz, Roche, Servier, Daiichi-Sankyo, Janssen, Incyte en BMS ten behoeve van ontwikkeling van de HematologyApp
J. Cloos	Geen
B. Biemond	Geen
A. van Rhenen	Geen
W.J.F.M van der Velden	Geen
M. van der Poel	Geen
C.H.M.J. van Elssen	Research ondersteuning Celgene, Medische adviesraad Sanofi
J.H. Veelken	Geen
G. van Sluis	Geen

D. van Lammeren	Geen
T. Snijders	Geen
R. Fiets	Geen
A. Herbers	Geen
E. de Jongh	Geen
W. Posthuma	Geen
M.F. Corsten	Geen
S. de Jonge	Geen
M. Cuijpers	Geen
R. Visser (Hematon)	Geen

# Bijlage

Werk afspraken (Ferrara criteria) ter definitie van “niet fit voor intensieve chemotherapie”

- Ouder dan 75 jaar
- Refractair hartfalen of gedocumenteerde cardiomyopathie met een EF  $\leq$  50%
- Gedocumenteerde longziekte met een DLCO  $\leq$ 65% of een FEV1  $\leq$ 65% of dyspneu in rust of zuurstofbehoefte of pleurale/ ongecontroleerde longnieuwvorming
- Dialysebehoefstig en een leeftijd ouder dan 60 jaar of ongecontroleerd niercelcarcinoom
- Levercirrose Child B of C of gedocumenteerde leverziekte met duidelijke transaminase afwijkingen ( $>$  3 keer ULN) en ouder dan 60 jaar of cholangiocarcinoom of ongecontroleerd hepatobiliair carcinoom of acute virale hepatitis
- Actieve infectie, resistent voor antimicrobiële therapie
- Mentale ziekte, die psychiatrische opname of intensieve begeleiding behoeft of een cognitieve status, die afhankelijkheid veroorzaakt, die niet controleerbaar is
- ECOG performance status  $\geq$  3, niet gerelateerd aan de leukemie
- Ongecontroleerde nieuwvorming