Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 21-11-26 09:11
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2025-06-10
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

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 of leukocytose ontstaan, met daaruit voortkomende klinische symptomen.

In Nederland ontwikkelen circa 800 patiënten per jaar een AML. Bijna 50% van deze patiënten is ouder dan 70 jaar (IKNL-data: in 2024).

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 matig, maar ook hier is door de ruimere toepassing van intensieve chemotherapie bij fitte ouderen, toevoeging van doelgerichte therapie (zoals venetoclax en ivosidenib) aan hypomethyleerders en toepassing van hematopoëtische stamceltransplantatie, vooruitgang geboekt.

In 2022 zijn nieuwe ICC- en WHO-criteria voor AML gepubliceerd en de ELN heeft nieuwe aanbevelingen gedaan voor diagnostiek, behandeling en risicoclassificatie.

In de periode van 2017-2024 zijn maar liefst 11 nieuwe middelen door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van AML, en deel daarvan is ook door de EMA goedgekeurd. 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 datdiagnostiek en behandeling van AML-patiënten in de dagelijkse praktijk zorgvuldig en gestructureerdgeschiedt. Hieronder bespreken we de richtlijnen voor diagnostiek en behandeling zoals de HOVON-leukemie-werkgroep denkt dat die zouden moeten plaatsvinden.

Samenstelling werkgroep

Organisatie: HOVON – Acute leukemie-werkgroep

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

Lid	Functie	Instelling
S.K. Klein	Eerste auteur richtlijn	UMCG, Groningen

[illegible]	[illegible] schrijfcomité	[illegible]
G.A. Huls	Voorzitter LWG Schrijfcomité	UMCG, Groningen
E. Ammatuna	Beoordelaar	UMCG, Groningen
A.B. Mulder	Vertegenwoordiging MODHEM Beoordelaar (arts klinische chemie)	UMCG, Groningen
C. M. Woolthuis	Beoordelaar	UMCG, Groningen
K. Meijer	Beoordelaar (klinisch chemicus)	UMCG, Groningen
M. Raaijmakers	Vicevoorzitter LWG Schrijfcomité	ErasmusMC, Rotterdam
M. Jongen- Lavrencic	Beoordelaar	ErasmusMC, Rotterdam
B. Wouters	Beoordelaar	ErasmusMC, Rotterdam
P. Valk	Vertegenwoordiging MODHEM Beoordelaar (moleculair bioloog)	ErasmusMC, Rotterdam
A.A. van de Loosdrecht	Secretaris LWG, schrijfcomité	Amsterdam UMC, Amsterdam
D.C. de Leeuw	Beoordelaar	Amsterdam UMC, Amsterdam
C.E. Rutten	Beoordelaar	Amsterdam UMC, Amsterdam
J. Cloos	Beoordelaar (bioloog)	Amsterdam UMC,

		Amsterdam
B. Biemond	Beoordelaar	Amsterdam UMC, Amsterdam
A. van Rhenen	Beoordelaar	UMCU, Utrecht
J.J.W.M Janssen	Beoordelaar	Radboudumc, Nijmegen
W.J.F.M van der Velden	Beoordelaar	Radboudumc, Nijmegen
C.H.M.J. van Elssen	Beoordelaar	Maastricht UMC+, Maastricht
J.H. Veelken	Beoordelaar	LUMC, Leiden
P.A. von dem Borne	Beoordelaar	LUMC, Leiden
G. van Sluis	Beoordelaar	Isala kliniek, Zwolle
D. van Lammeren	Beoordelaar	Haga Ziekenhuis, Den Haag
T. Snijders	Beoordelaar	Medisch Spectrum Twente, Enschede
R. Fiets	Beoordelaar	Amphia ziekenhuis, Breda
E. de Jongh	Beoordelaar	Albert Schweitzer Ziekenhuis, Doordrecht
M.F. Corsten	Beoordelaar	Meander Medisch Centrum, Amersfoort
M.L.H. Cuijpers	Beoordelaar	Rijnstate, Arnhem
M. Cruijsen	Beoordelaar	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

M. Söhne	Beoordelaar	Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
M. Eefting	Beoordelaar	Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam
D. Ettema	Vertegenwoordiging HEMATON Beoordelaar (vanuit patiëntenvertegenwoordiging)	

Alle boven genoemde personen zijn hematologen tenzij anders vermeld.

Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben aangegeven onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben in onderstaande tabel eventuele belangenverstrengeling 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	Belangenverstrengeling
G.A. Huls	Geen
S.K. Klein	Geen
E. Ammatuna	Geen
A.B. Mulder	Geen
C. M. Woolthuis	Geen
K. Meijer	Geen
M. Raaijmakers	Research ondersteuning: Daichi Sankyo Advisory board: Daichi Sankyo
M. Jongen- Lavrencic	Honorarium: Sanofi, Molecular Parners, AvenCell, Kura Oncology
R. Wouters	Honorarium: Servier

B. Wouters	Honorarium: Servier; Gesponsorde presentaties: Servier, BMS/Celgene, Roche
P.J.M. Valk	Geen
A.A. van de Loosdrecht	Geen
D.C. de Leeuw	Gesponsorde presentaties: Roche Pharma, Abbvie, Servier, Daiichi Sankyo Advisory board: Takeda, Servier, Immedica Pharma Reiskostenvergoeding: Abbvie
C.E. Rutten	Geen
J. Cloos	Research ondersteuning: Genenteck, Novartis. Gesponsorde presentaties: Astellas Andere ondersteuning (licentie royalties): BD Biosciences, Navigate
B. Biemond	Geen
A. van Rhenen	Research ondersteuning: Janssen
J.J.W.M Janssen	Research ondersteuning: Novartis, BMS, aan instituut. Andere ondersteuning als aoorzitter, St. Apps for Care and Science, nonprofit, deze heeft unrestricted educational grants ontvangen van Abbvie, Alexion, Amgen, Astellas, AstraZeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, Janssen, Kite-Gilead, Incyte, Sanofi Genzyme, Servier, Jazz, Pfizer, Recordati, Serb, Novartis, Takeda.
W.J.F.M van der Velden	Geen
C.H.M.J. van Elssen	Honorarium: Servier, Astellas, J&J, Amgen, Sanofi, Pfizer
J.H. Veelken	Geen

P.A. von dem Borne	Geen
G.L. van Sluis	Geen
D. van Lammeren	Geen
T. Snijders	Geen
R. Fiets	Reiskostenvergoeding: Abbvie
E. de Jongh	Geen
M.F. Corsten	Geen
M.L.H. Cuijpers	Honorarium: Amgen
M. Cruijsen	Geen
M. Söhne	Geen
M. Eefting	Geen
D. Ettema	Geen

Methode ontwikkeling en werkwijze

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

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 15-04-2025 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) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
- Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Samenvatting

Overzicht van alle aanbevelingen

1. **Diagnostische criteria**

ICC-definitie: De diagnose AML met terugkerende genetische afwijkingen (met uitzondering van AML met t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*) kan gesteld worden met een percentage blasten ≥ 10% in beenmerg en/ of bloed. Voor alle andere vormen van AML geldt een minimaal percentage blasten van ≥ 20%. Daarnaast is een nieuwe categorie gedefinieerd: MDS/ AML met afwijkingen in het genoom waarbij 10-20% blasten in beenmerg of bloed geteld worden.	SORT nvt ICC-definitie

WHO-definitie: Bij AML-definiërende genetische afwijkingen (met uitzondering van *BCR::ABL1* en *CEBPA*) wordt de diagnose AML gesteld ongeacht het percentage myeloïde blasten in bloed ofbeenmerg (maar wel met in achtneming van het klinisch-morfologisch oordeel). Bij de overige vormen van AML (gedefinieerd door cytomorfologische en flowcytometrische differentiatie) wordt de diagnose gesteld bij > 20% myeloïde blasten in bloed ofbeenmerg.	SORT nvt WHO-definitie

De subgroep-definitie volgt de laatste ICC- resp. WHO -	SORT nvt

De subgroep-definitie volgt de laatste ICC- resp. WHO classificatie (2022).	SORT nvt ICC-classificatie en WHO-classificatie

De werkgroep heeft een voorkeur voor het gebruik van de ICC-classificatie.	SORT nvt

2. **Diagnostiek**

Anamnese en lichamelijk onderzoek dienen zo compleet mogelijk met specifieke aandacht voor AML-gerelateerde problemen en familiaire (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, immuunfenotypering, 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- en ICC-aanbevelingen en ELN richtlijn

Bij recidief ziekte dient de diagnostiek naar moleculaire afwijkingen, die potentieel behandelconsequenties hebben (bijvoorbeeld *FLT3* mutaties), herhaald te worden.	SORT nvt Gebaseerd ELN richtlijn

3. **Risicoclassificatie en prognose**

Het risicoprofiel wordt bepaald aan de hand van de risico-classificatie van het Europees Leukemie Netwerk (ELN),	SORT nvt ELN-richtlijnen

hiervoor zijn klassieke karyotypering en moleculaire analyses essentieel.	EEN richtlijnen

De prognose is sterk afhankelijk van het risicoprofiel, leeftijd en comorbiditeit	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 *FLT3* mutatie die fit is voor intensieve chemotherapie bestaat uit de basisbehandeling gecombineerd met midostaurine (*ITD* en *TKD*) of quizartinib (*ITD*)(zie onderbouwing voor specifiek advies).	SORT A

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

De voorkeursbehandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een hoog risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) gecombineerd met arseentrioxide (ATO). Deze combinatie leidt tot een significant betere event-free survival, dan de behandeling met ATRA gecombineerd met chemotherapie. Er loopt een add on aanvraag voor de combinatie ATRA/ ATO. Tot deze combinatie vergoed wordt bestaat de behandeling uit ATRA gecombineerd met chemotherapie	SORT A

chemotherapie	

Onderhoudsbehandeling met azacitidine (oraal of subcutaan) kan overwogen worden voor patiënten die in remissie zijn gebracht met intensieve chemotherapie maar die niet in aanmerking komen voor een allogene hematopoiëtische stamcel transplantatie	SORT A

De standaardbehandeling voor een patiënt (zonder *IDH1* of *TP53*mutatie) met een nieuw gediagnosticeerde AML die niet fit is voor intensieve chemotherapie, maar wel (maximaal) behandeld wil worden, bestaat uit een hypomethylerend middel (azacitidine of decitabine) in combinatie met venetoclax.	SORT A

Bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML met een *IDH1*mutatie die niet fit zijn voor intensieve chemotherapie geeft toevoeging van ivosidenib aan azacitidine een significant betere PFS en OS (vergeleken met monotherapie azacitidine) met een acceptabel bijwerkingenprofiel.	SORT A

Bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML met een *IDH1*mutatie die niet fit zijn voor intensieve chemotherapie lijkt (hoewel niet “head tot head” vergeleken) azacitidine met ivosidenib een betere OS te geven dan azacitidine met venetoclax (mediaan >29 vs 15 maanden).	SORT B

Patiënten die minder intensief behandeld willen worden kunnen kiezen uit monotherapie azacitidine s.c., decitabine i.v., decitabine/cedazuridine p.o., lage dosis cytarabine of enkel ondersteunende behandeling.	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 2022-genetische risico classificatie, CRe, hyperleukocytose bij diagnose, MRD na de 2^{e}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 geoogst met behulp van G-CSF na de 2^{e} inductiekuur. Er wordt gestreefd naar minimaal 2 x 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 recidief en het al dan niet hebben ondergaan van een eerdere allogene HCT.	SORT A

Een tweede allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of donor lymfocyteninfusie kan een langdurige overleving geven bij patiënten met een recidief na een eerste allogene HCT.	SORT A
Er is geen algemeen aanvaarde standaard re-inductie intensieve chemotherapie van primair refractaire AML of recidief AML, wel wordt in vrijwel alle schema's 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 hematopoiëtische stamcel transplantatie) optreedt en/ of bij aanwezigheid van een *TP53* mutatie.	SORT C
Toevoeging van venetoclax aan hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) bij behandeling van een patiënt met een recidief/ refractaire AML leidt tot een significant hoger CR/CRi percentage en een betere overleving (add-on is aangevraagd).	SORT B
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
Het is zinvol om bij een vermeend recidief te zoeken naar mutaties waarvoor gerichte behandeling mogelijk is (bijvoorbeeld *FLT3*), omdat: • Ook in de recidiefsetting behandeling gericht tegen een specifieke moleculaire afwijking (al dan niet in combinatie met chemotherapie of hypomethylerende therapie) tot betere overleving kan leiden; • Niet altijd sprake is van een recidief van de	SORT A

- Niet altijd sprake is van een recidief van de oorspronkelijke kloon, maar er ook progressie van een subkloon kan zijn met een andere moleculaire opmaak dan de oorspronkelijke leukemie. Feitelijk is dan sprake van een secundaire AML en niet van een recidief.	

Een patiënt met een recidief/ refractaire AML met een *FLT3*mutatie heeft met gilteritinib een significant langere OS (dan met standaardtherapie), de remissies zijn diep en de bijwerkingen minder vergeleken met andere therapieën. De werkgroep adviseert bij deze groep patiënten gilteritinib te gebruiken ter overbrugging naar een potentieel curatieve allogene hematopoiëtische cel transplantatie of potentieel curatieve DLI.	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, leukocytose ($\geq$ 40 x 10^9/L) en blastaire dendritische cel neoplasie een diagnostische LP (met achterlaten van MTX of cytarabine) te verrichten (indien de blasten uit het perifere bloed 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 dan wel 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 genetische predispositie voor het ontwikkelen van AML wordt aangeraden bij een verdachte (familie)anamnese, specifieke klinische bevindingen bij lichamelijk onderzoek en/of bij een mutatie met een VAF > 40% in specifieke genen (zoals *DDX41*, *CEBPA*, *GATA2* of *RUNX1*).	SORT A

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 erytrocytentransfusies wordt het landelijke transfusiebeleid gevolgd.	SORT A

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

G-CSF verkort de neutropenieduur bij de behandeling met azacitidine/ decitabine in combinatie met venetoclax. En kan na klaring van blasten worden toegevoegd om langdurige neutropenie te voorkomen.	SORT A

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

Gestructureerde, professionele begeleiding van patiënt en naasten 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

Algemeen

Module 1 Diagnostische criteria

Hoe wordt de diagnose AML gesteld?

Aanbevelingen

ICC-definitie: De diagnose AML met terugkerende genetische afwijkingen (met uitzondering van AML met t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*) kan gesteld worden met een percentage blasten ≥ 10% in beenmerg en/ of bloed. Voor alle andere vormen van AML geldt een minimaal percentage blasten van ≥ 20%. Daarnaast is een nieuwe categorie gedefinieerd: MDS/ AML met afwijkingen in het genoom waarbij 10-20% blasten in beenmerg of bloed geteld worden.	SORT nvt ICC-definitie

WHO-definitie: Bij AML-definiërende genetische afwijkingen (met uitzondering van *BCR::ABL1* en *CEBPA*) wordt de diagnose AML gesteld ongeacht het percentage myeloïde blasten in bloed ofbeenmerg (maar wel met in achtneming van het klinisch-morfologisch oordeel). Bij de overige vormen van AML (gedefinieerd door cytomorfologische en flowcytometrische differentiatie) wordt de diagnose gesteld bij > 20% myeloïde blasten in bloed ofbeenmerg.	SORT nvt WHO-definitie

De subgroep-definitie volgt de laatste ICC- resp. WHO - classificatie (2022).	SORT nvt ICC-classificatie en WHO-classificatie

De werkgroep heeft een voorkeur voor het gebruik van de ICC-classificatie.	SORT nvt

Onderbouwing

In 2022 zijn twee verschillende classificaties gepubliceerd voor het stellen van de diagnose AML – één door de WHO (World Health Organisation)[1] en één opgesteld door een ander internationaal expert-panel met onder ander leden van de ELN (European Leukemia Net)[2,3]. De classificaties lijken in grote lijn op elkaar, maar verschillen op onderdelen (zie paragraaf 3 van deze module).

Bij alle nieuwe patiënten met een verdenking op een acute leukemie dient de diagnose te worden gesteld op basis van de ICC-classificatie 2022[2,3] (International Consensus Classification) mede opgesteld door het ELN en/ of de 5 e editie van de WHO-classificatie 2022[1].

De leukemiewerkgroep heeft de voorkeur voor classificatie volgens de ICC-classificatie, tenzij in verband met een studie (ook) om

de WHO-classificatie gevraagd wordt, omdat de ICC-classificatie:

- beter aansluit aan de ELN-risicoclassificatie
- completer is (6 subgroepen met 4 diagnostische toevoegingen in plaats van 2 subgroepen)
- overzichtelijker is (met benoeming van locus en gen)
- een duidelijke hiërarchie in de classificatie aangeeft
- het gebruik van diagnostische toevoegingen een meerwaarde heeft.

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

- 1.1 ICC-classificatie 2022

1.1.1 Definitie AML

De diagnose AML met terugkerende genetische afwijkingen (met uitzondering van AML met t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1) kan gesteld worden met een percentage blasten ≥ 10% in beenmerg (BM) en of perifeer bloed (PB).

Voor alle andere vormen van AML geldt een minimaal percentage blasten van ≥ 20%.

Daarnaast is een nieuwe categorie gedefinieerd: MDS/ AML met afwijkingen in het genoom waarbij 10-19% blasten in beenmerg of bloed geteld worden.

De werkgroep benadrukt, dat de nieuwe categorie MDS/ AML (vergelijkbaar met de WHO-diagnose MDS-IB2) een andere entiteit is dan een “echte” AML.

1.1.2 ICC-2022 classificatie subgroep AML

AML en gerelateerde neoplasieën en acute leukemie van ambigue afstamming volgens de ELN

AML met terugkerende genetische afwijkingen (≥ 10% blasten)
APL met t(15;17)(q24.1;q21.2)/*PML::RARA* (en andere terugkerende mutaties met *RARA*)
AML met t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*
AML met inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*
AML met t (9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A* (en andere terugkerende mutaties met *KMT2A*)
AML met t(6;9)(p22.3;q34.1)/*DEK::NUP214*
AML met inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)* (en andere terugkerende mutaties met *MECOM*)
AML met andere zeldzame terugkerende translocaties*
AML met *NPM1* mutatie
AML met in-frame bZIP mutatie van *CEBPA* (mono- en biallelisch)
AML met t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* (NB: > 20% blasten nodig)
AML (blasten ≥ 20% in BM of PB) of MDS/ AML (blasten 10-19% in BM of PB)
AML met *TP53* mutatie (VAF ≥ 10%)
AML met myelodysplasie-gerelateerde gen-mutaties (*ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* en/ of *ZRSR2*)
AML met myelodysplasie gerelateerde cytogenetische afwijkingen (> 3 ongerelateerde chomosomale afwijkingen (niet zijnde hyperdiploid); del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/(add)(12p); i(17q), -17/add(17p) of del(17p); del(20q); en/ of idic(X)(q13))
AML niet anders gespecificeerd (NOS)

Myeloïd sarcoom
Acute leukemie van ambigue afstamming
Acute ongedifferentieerde leukemie
MPAL met t(9;22) (q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*
MPAL met t(v;11q23.3)/*KMT2A*-rearranged
MPAL, B/myeloïd, NOS
MPAL, T/myeloïd, NOS
Myeloïde proliferaties gerelateerd aan het syndroom van Down
Tijdelijk afwijkende myelopoïese geassocieerd met het syndroom van Down
Myeloïde leukemie geassocieerd met het syndroom van Down
Blastaire plasmacytoïde dendritische cel neoplasie

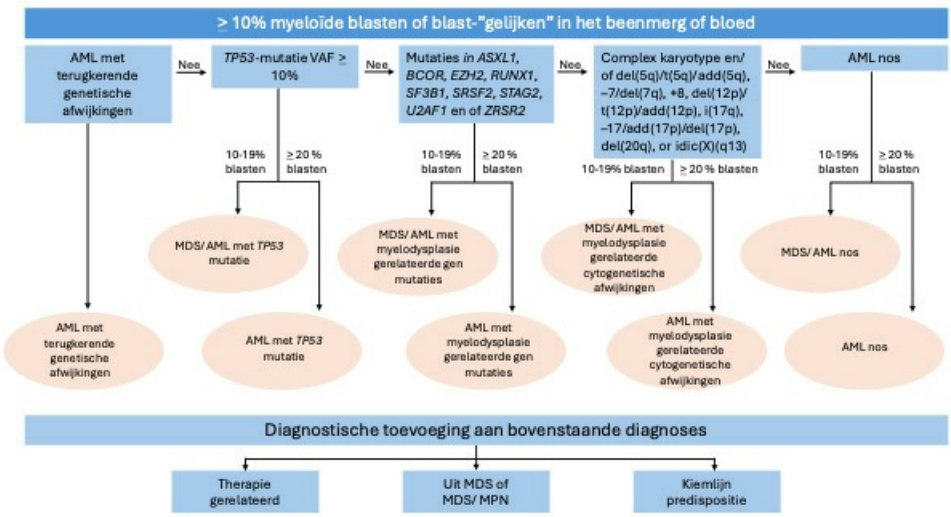
* Andere zeldzame terugkerende translocaties: t(1;3)(p36.3;q21.3)/*PRDM16::RPN1*; t(1;22)(p13.3;q13.1)/*RBM15::MRTFA* (megakaryoblastair); t(3;5)(q25.3;q35.1)/*NPM1::MLF1*; t(5;11)(q35.2;p15.4)/*NUP98::NSD1*; t(7;12)(q36.3;p13.2)/*ETV6::MNX1*; t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A::CREBBP*; t(10;11)(p12.3;q14.2)/*PICALM::MLLT10*; t(11;12)(p15.4;p13.3)/*NUP98::KMD5A*; *NUP98* en andere partners; t(16;21)(p11.2;q22.2)/*FUS::ERG*; t(16;21)(q24.3;q22.1)/*RUNX1::CBFA2T3*; inv(16)(p13.3q24.3)/*CBFA2T3::GLIS2*

Naast bovenstaande bestaan nog 4 diagnostische toevoegingen

Therapie-gerelateerd
Eerdere chemotherapie, radiotherapie, immunologische interventies
Ontstaan uit MDS
MDS moet > 3 maanden voor de diagnose AML bevestigd zijn door standaard onderzoek
Ontstaan uit MDS/ MPN overlapsyndroom (type nader te specificeren)
MDS/ MPN moet > 3 maanden voor de diagnose AML bevestigd zijn door standaard onderzoek
Kiemlijn predispositie (type nader te specificeren)

1.1.3. Hiërarchie in de ICC-classificatie

Bovenstaande classificatie kent een hiërarchie in hoe een AML te benoemen is



1.1.4. Immunofenotypische criteria

AML :

AML:

- Voorloper markers: CD34, CD117, HLA-DR
- Myeloïde markers: cytoplasmatisch MPO, CD33, CD13
- Myeloïde maturatie markers: CD11b, CD15 en/ of CD65, CD64
- Monocytaire markers: CD14, CD36, CD64, CD4, CD11c
- Megakaryocytaire markers: CD41 (glycoproteïne IIb/IIIa), CD61 (glycoproteïne IIIa), CD36
- Erytroïde markers: CD235a (glycophorin A), CD71, CD36

MPAL:

- **Myeloïde lijn**: cyMPO (flowcytometrie, immunohistochemie, cytochemie); of monocytaire differentiatie (tenminste 2 van de volgende kenmerken: CD11c, CD14, CD64, lysozyme (immuunhistochemisch), niet specifiek esterase (cytochemisch)
- **T-cel lijn**: Sterk cyCD3 (met antistoffen gericht tegen CD3-epsilon keten); of CD3-expressie opceloppervlak
- **B-cel lijn**: Sterke CD19-expressie met tenminste nog een van de volgende sterk tot expressie gebrachte markers: CD79a, CD22; of CD10; of zwakke expressie van CD19 met tenminste 2 vande volgende markers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, CD22, of CD10

- 1.2. WHO-classificatie 2022 (5e editie)

1.2.1. Definitie AML

De diagnose AML wordt ingedeeld in twee groepen: AML met AML-definiërende genetische afwijkingen en AML gedefinieerd op basis van differentiatie (cytomorfologisch en flowcytometrisch).

Bij AML-definiërende genetische afwijkingen (met uitzondering van *BCR::ABL1* en *CEBPA*) wordt de diagnose AML gesteld ongeacht het percentage myeloïde blasten in bloed of beenmerg (maar wel met in achtneming van het klinisch-morfologische oordeel).

Bij de overige vormen van AML (gedefinieerd door differentiatie) wordt de diagnose gesteld bij ≥ 20% myeloïde blasten in bloed of beenmerg.

Bijzonderheden in de telling:

- Bij >50% erytroide 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;
  - Monocytaire AML: promonocyten;
  - Megakaryoblastenleukemie: megakaryoblasten

1.2.2. WHO-2022 classificatie subgroepen AML

Acute myeloïde leukemie (AML) met definiërende genetische afwijkingen (onafhankelijk van % blasten, tenzij anders vermeld)
Acute promyelocyten leukemie met *PML::RARA* fusie
AML met *RUNX1::RUNX1T1* fusie
AML met *CBFB::MYH11* fusie
AML met *DEK::NUP214* fusie
AML met *RBM15::MRTFA* fusie
AML met *BCR::ABL1* fusie (≥ 20% blasten)
AML met *KMT2A* herschikking
AML met *MECOM* herschikking

AML met *NUP98* herschikking
AML met *NPM1* mutatie
AML met *CEBPA* mutatie (≥ 20% blasten)
AML, myelodysplasie-gerelateerd (zie tabel hieronder) (≥ 20% blasten)
AML, met andere gedefinieerde genetische afwijkingen (zie tabel hieronder) (≥ 20% blasten)
Acute myeloïde leukemie (AML), gedefinieerd door differentiatie (blasten ≥ 20%)
AML met minimale differentiatie
AML zonder uitrijping
AML met uitrijping
Acute basofiele leukemie
Acute myelomonocyten leukemie
Acute monocyten leukemie
Acute erytroïde leukemie
Acute megakaryocyten leukemie

AML, myelodysplasie-gerelateerd

Definiërende cytogenetische afwijkingen (blasten ≥ 20%)
Complex karyotype (≥ 3 afwijkingen)
Deletie 5q of verlies van 5q door ongebalanceerde translocatie
Monosomie 7, deletie 7q of verlies van 7q door ongebalanceerde translocatie
Deletie 11q
Deletie 12p of verlies of verlies van 12p door ongebalanceerde translocatie
Monosomie 13 of deletie 13q
Deletie 17p of verlies van 17p door ongebalanceerde translocatie
Isochromosoom 17q
Idic(X)(q13)
Definiërende somatische mutaties (blasten ≥ 20%)
ASXL1
BCOR
EZH2
SF3B1
SRSF2
STAG2
U2AF1
ZRSF2

AML, met andere gedefinieerde genetische afwijkingen (blasten ≥ 20%)

AML met *CBFA2T3::GLIS2* fusie
AML met *KAT6A::CREBBP* fusie
AML met *FUS::ERG* fusie
AML met *MNX1::ETV6* fusie
AML met *NPM1::MLF1* fusie

Acute leukemie met ambigue lijn (ALAL; blasten ≥ 20%))

Ongedifferentieerde leukemie (AUL)

Mixed-phentotype acute leukemie

Naast boven genoemde vormen van AML bestaat nog het **myeloïd sarcoom**.

Een weefselmanifestatie van AML, getransformeerde MDS, MDS/ MPN overlap of MPN buiten het beenmerg.

- 1.3. Verschillen tussen 5e WHO-classificatie en ICC-classificatie

De classificaties lijken in hoofdlijnen sterk op elkaar. Waar de ICC-classificatie zowel het genetisch afwijkende locus benoemt (bijvoorbeeld t(8;21)(q22;q22.1)) met erachter de bijbehorende genen beperkt de WHO zich tot de aangedane genen (bijvoorbeeld *RUNX1::RUNX1T1*).

Bij de WHO-classificatie is voor een deel van de AML-subtypes het blastenpercentage niet benoemd, omdat iedere afkapgrens als arbitrair wordt gezien. Dit geldt voor de groep met AML-definiërende genetische afwijkingen (met uitzondering van *BCR::ABL1* en *CEBPA*).

Bij de ICC-classificatie is een nieuwe entiteit geïntroduceerd, MDS/AML. Deze groep heeft een blastenpercentage van 10-19% (niet zijnde AML met terugkerende cytogenetische afwijkingen). De rationale om deze subgroep MDS/AML te noemen is om aan te geven dat het om een continuüm gaat en om helderheid te scheppen ten aanzien van inclusie in trials en gebruik van behandelingen. Bij de WHO-classificatie wordt deze groep nog steeds MDS-IB2 genoemd.

Verder houdt de WHO-classificatie vast aan “AML met *CEBPA*-mutatie” en wordt bij de ICC-classificatie enkel de prognostisch belangrijke “AML met in-frame bZIP-mutatie van *CEBPA* (mono- en biallelisch)” als aparte entiteit benoemd.

In de ICC-classificatie is ruimte gegeven aan AML met *TP53* mutatie, niet bestaand in de WHO-classificatie.

AML met myelodysplasie gerelateerde afwijkingen (WHO) is door de ICC-classificatie opgesplitst in de twee grote groepen “AML met myelodysplasie gerelateerde gen-mutaties” en “AML met myelodysplasie gerelateerde cytogenetische afwijkingen”.

In de ICC-classificatie zijn “Diagnostic classifiers” – “Diagnostische toevoegingen” gedefinieerd, die deels (oude) WHO-classificaties vervangen (bv AML therapie-gerelateerd).

Verder heeft de ICC-classificatie een duidelijke hiërarchie aangegeven in hoe een AML geclassificeerd dient te worden bij meerdere classificerende afwijkingen.

- Literatuurverantwoording

1. Khoury J.D., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. 2022. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1
2. Arber D., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. Blood (2022) 140 (11): 1200–1228.
3. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022 (9); 140 (12): 1345-1377

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 familiaire (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, immuunfenotypering, 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- en ICC-aanbevelingen en ELN richtlijn

Bij recidief ziekte dient de diagnostiek naar moleculaire afwijkingen, die potentieel behandelconsequenties hebben (bijvoorbeeld *FLT3* 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 ICC classificatie en/ of WHO 2022-classificatie in kaart worden gebracht. Daarnaast wordt het risicoprofiel, op basis van cytogenetica en moleculaire diagnostiek conform de ELN2022 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 kankerpredispositiesyndromen, beenmergfalen, pre-existente trombocytenziekten
- Aandacht voor (hematologische) voorgeschiedenis (MDS, MPN, long- en hartafwijkingen)
- Aandacht voor medicatie, intoxicaties, eerdere behandeling met chemotherapie of radiotherapie

Een volledig lichamelijk onderzoek met:

- Speciale aandacht voor: huidafwijkingen (petechiën, hematomen, chloromen/leukemia cutis, Sweet syndroom en erythema nodosum), lymfadenopathie, splenomegalie, gingivahypertrofie, testisvergroting, koorts, mond/gebit,

infectieharden 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 (o.a. café-au-laitvlekken), leukoplakie
- Performance status (WHO)
- Fundoscopie bij verdenking op hyperviscositeit (bv bij WBC> 100 x 10^9/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, LDH
- CRP, Glucose
- PT, APTT, fibrinogeen en D-dimeren (altijd)
- Bloedgroeptypering (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 en hoge resolutie (DRB1, -DQB1, en -DPB1 en bij voorkeur voor -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1 en -DPA1) (bij indicatie allo HCT)
- Indien dry trap bij beenmergaspiratie: morfologie, immunofenotypering (met ook een monster voor het centrum dat een eventuele allogene HCT zal uitvoeren), cytogenetica en moleculaire diagnostiek op perifeer bloed verrichten

Serologie:

- Virus: HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, VZV
- Lues, toxoplasmose (op indicatie)
- Bij reizigers, patiënten uit endemische gebieden en andere risicogroepen: 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 Sorror
- Op indicatie: geriatrische en cognitieve evaluatie
- Fertiliteitsonderzoek/ -preservatie (bij intensieve therapie en jonge leeftijd)
    - Semencryopreservatie
    - ICC Gynaecoloog: fertiliteitsadvisering/counseling; zie richtlijn fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud 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 https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud bij vrouwen met

- 2.2: Beenmergonderzoek

Bij alle patiënten waarbij behandeling (anders dan ondersteunende zorg en hydroxycarbamide) wordt overwogen zijn alle onderstaande onderzoeken wenselijk.

2.2.1: Cytomorfologie

Betrouwbare cytomorfologie is mogelijk bij een telling van minimaal 500 kernhoudende cellen in het beenmergaspiraat 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 ALAL 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. Het is daarom belangrijk om een monster bij diagnose naar het centrum, dat een eventuele allogene HCT zal uitvoeren, te sturen.

Er worden in de verschillende classificaties, richtlijnen en expertise groepen grotendeels overlappende, maar ook deels verschillende markers gebruikt, die evenwel hetzelfde doel dienen. Binnen de Nederlandse diagnostische laboratoria worden markers gebruikt conform de Minimale Panels van de Nederlandse Vereniging voor Cytometrie (NVC):

AML:

- Voorloper markers: CD34, CD117, HLA-DR
- Myeloïde markers: cytoplasmatisch MPO, CD33, CD13
- Myeloïde maturatie markers: CD11b, CD15 en/ of CD65, CD64
- Monocytaire markers: CD14, CD36, CD64, CD4, CD11c
- Megakaryocytaire markers: CD41 (glycoproteïne IIb/IIIa), CD61 (glycoproteïne IIIa), CD36
- Erytroïde markers: CD235a (glycophorin A), CD71, CD36

MPAL:

- **Myeloïde lijn**: cyMPO (flowcytometrie, immunohistochemie, cytochemie); of monocytaire differentiatie (tenminste 2 van de volgende kenmerken: CD11c, CD14, CD64, lysozyme (immuunhistochemisch), niet specifiek esterase (cytochemisch)
- **T-cel lijn**: Sterk cyCD3 (met antistoffen gericht tegen CD3-epsilon keten); of CD3-expressie opceloppervlak
- **B-cel lijn**: Sterke CD19-expressie met tenminste nog een van de volgende sterk tot expressie gebrachte markers: CD79a, CD22; of CD10; of zwakke expressie van CD19 met tenminste 2 vande volgende markers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, CD22, of CD10

2.2.3: Cytogenetica

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

De in te zetten onderzoeken worden bepaald door de WHO- / ICC-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) om specifieke genmutaties en genfusies te identificeren. De minimaal in te zetten onderzoeken worden bepaald door de diagnostische classificaties van de ICC- en WHO (module 1), de risicoclassificatie van de ELN, mutaties met opties voor gerichte therapie (module 4) en mutaties met mogelijkheid tot deelname aan mutatie-specifieke studies. De uitslagen van mutaties waarvoor

specifieke geneesmiddelen beschikbaar zijn moeten binnen een korte termijn na diagnose/ recidief beschikbaar zijn. Bij de verdenking op een AML-predispositiesyndroom dient kiembaanonderzoek te worden uitgevoerd, bijvoorbeeld op wangslijmvlies, speeksel of fibroblasten van de patiënt of door het herhalen van de mutatieanalyse in een remissiebeenmerg, voor het bepalen van specifieke mutaties in de kiembaan.

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, dit geldt vooral voor een AML uit een MDS of MPN. 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 morfologische (eventueel in combinatie met immuunfenotypische) evaluatie plaats dient te vinden om te beoordelen of de blasten geklaard zijn, om 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.

Bij behandeling met hypomethylerende therapie in combinatie met venetoclax is afgesproken om in cyclus 1 op dag 21 beenmergonderzoek te verrichten om de duur van de behandeling met venetoclax te kunnen bepalen (als het aantal blasten < 5% of het beenmerg hypocellulair (< 10%) is, wordt venetoclax gestaakt, bij > 5% blasten en zonder hypocellulariteit wordt gecontinueerd tot maximaal 28 dagen). Bij persisterende ziekte wordt het beenmerg op dag 28 herhaald.

In het geval van behandeling met hypomethylerende (mono) therapie (met name bij 10 dagen decitabine) is het advies om het eerste beenmergonderzoek op dag 28 (+/- 3 dagen) te verrichten. Bij azacitidine monotherapie is de behandeling pragmatisch en wordt vooral gevaren op het perifere bloedbeeld.

Het beenmergonderzoek voor responsevaluatie vindt plaats na **repopulatie** (in de praktijk vaak rond dag 28) of bij uitblijven van re-populatie uiterlijk op dag 35 (na 1^{e} inductie kuur: morfologie; na 2^{e} inductiekuur: morfologie, bij persisterende aplasie ook beenmergbiopt, immuunfenotypering ter bepaling van MRD, moleculair onderzoek ter bepaling van MRD (bv. *NPM1* mutatie), eventueel bij eerdere afwijkingen cytogenetica en/ of moleculaire diagnostiek).

- 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* en *IDH1* mutaties), herhaald te worden.

- **Literatuurverantwoording**

1. Khoury J.D., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. 2022. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1
2. Arber D., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. Blood (2022) 140 (11): 1200–1228.
3. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022 (9); 140 (12): 1345-1377
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. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker/tumorspecifieke interventies/hematooncologie/acute myeloide
6. cytometrie.nl

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 risico-classificatie van het Europees Leukemie Netwerk (ELN), hiervoor zijn klassieke karyotypering en moleculaire analyses essentieel.	SORT nvt ELN-richtlijnen

De prognose is sterk afhankelijk van het risicoprofiel, leeftijd en comorbiditeit	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 2022 risicoclassificatie[1] voor patiënten die met intensieve chemo(-immuno) therapie behandeld worden en de ELN 2024 risicoclassificatie[2] voor patiënten die met minder intensieve therapie behandeld worden.

- **3.1: Risicoclassificaties**

3.1.1: Risicoclassificatie volgens ELN 2022 (voor patiënten die met intensieve chemo(-immuno) therapie behandeld worden)

Risicogroep	Genetische afwijkingen
Gunstig	• t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1* • inv(16)(p13.1q22) of t(16;16)(p13.1;q22)/ *CBFB::MYH11* • *NPM1*-mutatie zonder *FLT3-ITD* (tenzij ongunstige cytogenetica, dan ongunstig risico) • *CEBPA* in-frame bZIP mutatie (mono- en biallelisch)
Intermediair	• gemuteerd *NPM1* met *FLT3-ITD* (tenzij ongunstige cytogenetica, dan ongunstig risico) • wild-type *NPM1* met *FLT3-ITD* (en zonder andere ongunstige genetische eigenschappen) • t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3::KMT2A* • cytogenetische afwijkingen niet geclassificeerd als gunstig of ongunstig
Ongunstig	• t(6;9)(p23;q34.1); *DEK::NUP214* • t(v;11q23.3); *KMT2A* bevattende translocaties (met uitzondering van KMT2A partiele tandem duplicatie) • t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR::ABL1* • t(8;16)(p11.2;p13.3)/ *KAT6A::CREBBP* • inv(3)(q21.3q26.2) of t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM(EVI1)* • t(3q26.2;v)/*MECOM(EVI1)*-bevattende translocaties • -5 of del(5q); -7 ; -17/abn (17p) • complex karyotype (≥ 3 chromosomale afwijkingen)* • monosomaal karyotype**, • gemuteerd *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1,* en *of ZRSR2* (behalve in combinatie met gunstige merkers) • gemuteerd *TP53* (VAF > 10%)

* in afwezigheid van andere classificerende terugkerende genetische afwijkingen, geëxcludeerd worden: hyperdiploïde karyotypes met ≥ 3 trisomieën (of polysomien) zonder structurele afwijkingen

** aanwezigheid van ≥ 2 afzonderlijke monosomieën (zonder verlies van X of Y), of een enkele autosomale monosomie in combinatie met≥ 1 structurele chromosomale afwijkingen (met uitzondering van core-binding factor AML)

3.1.2: ELN 2024 risicoclassificatie voor patiënten die met minder intensieve therapie behandeld worden

Risicogroep	Genetische afwijkingen
Gunstig	• *NPM1*-mutatie zonder: *FLT3*-ITD, *NRAS, KRAS, TP53* -mutaties • *IDH2*-mutatie zonder: *FLT3*-ITD, *NRAS, KRAS, TP53* -mutaties • *IDH1*-mutatie zonder: *TP53*-mutaties (geldt voor behandeling met azacitidine + ivosidenib) • *DDX41*-mutatie • Andere cytogenetische en/ of moleculaire afwijkingen zonder *FLT3-ITD, NRAS, KRAS, TP53* -mutaties
Intermediair	• Andere cytogenetische en/ of moleculaire afwijkingen met *FLT3*-ITD, NRAS en/ of KRAS -mutaties, zonder *TP53* -mutatie
Ongunstig	• *TP53*-mutatie

NB: deze risicoclassificatie geldt niet bij patiënten die eerder met azacitidine of decitabine zijn behandeld.

- 3.2: Prognose

Onderstaande tabellen geven een grove inschatting van de prognose op basis van leeftijd en de risicogroep geclassificeerd volgens de ELN-2022 criteria[3] mits behandeld met intensieve therapie.

Patiënten tot 60 jaar

ELN2022	Kans op CR	5-jaars overleving
Gunstig	75%	62,2%
Intermediair	67%	44,2%
Ongunstig	46%	25,1%

Patiënten vanaf 60 jaar

ELN2022	Kans op CR	5-jaars overleving
Gunstig	70%	40,6%
Intermediair	64%	19,4%
Ongunstig	43%	7,6%

Recent is een nieuwe prognostische score ontwikkeld voor patiënten ouder dan 60 jaar met een AML [4], die met een intensief schema (zoals gebruikt door Hovon) worden behandeld. Deze 60+ score discrimineert in deze populatie beter dan de ELN risico-classificatie.

Op basis van onderstaande variabelen met een weging worden patiënten in vier prognostische groepen verdeeld.

Variabel	Weging
TP53 mutatie	3
Monosomaal karyotype	3
Leeftijd > 65 jaar	2
RUNX1 mutatie	1
FLT3-ITD mutatie	1
ASXL1 mutatie	1
DNMT3A mutatie	1
Leukocyten > $20x10^e9/L$	1
Mannelijk geslacht	1

AML60+ classificatie

Risicogroep	Punten vanuit de weging	4-jaars overleving
Gunstig	0-1	54% (+/- 4%)
Intermediair	2-3	38% (+/- 2%)
Slecht	4-6	21% (+/- 2%)
Zeer slecht	7-10	4% (+/- 1%)

- Literatuurverantwoording

1. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022 (9); 140 (12): 1345-1377
2. Döhner H, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood. 2024 Aug 12:blood.2024025409. doi: 10.1182/blood.2024025409. Online ahead of print
3. Rausch C., et al. Validation and refinement of the 2022 European Leukemia Net genetic risk stratification of acute myeloid leukemia Leukemia 2023(37): 1234-1244.
4. Versluis J, et al. Risk Stratification in Older Intensively Treated Patients With AML. J Clin Oncol. 2024 Sep 4:JCO2302631. doi: 10.1200/JCO.23.02631

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 *FLT3* mutatie die fit is voor intensieve chemotherapie bestaat uit de basisbehandeling gecombineerd met midostaurine (*ITD* en *TKD*) of quizartinib (*ITD*) (zie onderbouwing voor specifiek advies).	SORT A
De behandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een laag of intermediair risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) en arseentrioxide (ATO)	SORT A
De voorkeursbehandeling voor een patiënt met een nieuw gediagnosticeerde APL met een hoog risico bestaat uit all-transretinoïnezuur (ATRA) gecombineerd met arseentrioxide (ATO). Deze combinatie leidt tot een significant betere event-free survival, dan de behandeling met ATRA gecombineerd met chemotherapie. Er loopt een add on aanvraag voor de combinatie ATRA/ ATO. Tot deze combinatie vergoed wordt	SORT A

combinatie ATRA/ ATO. Tot deze combinatie vergoed wordt bestaat de behandeling uit ATRA gecombineerd met chemotherapie	

Onderhoudsbehandeling met azacitidine (oraal of subcutaan) kan overwogen worden voor patiënten die in remissie zijn gebracht met intensieve chemotherapie maar die niet in aanmerking komen voor een allogene hematopoiëtische stamceltransplantatie.	SORT A

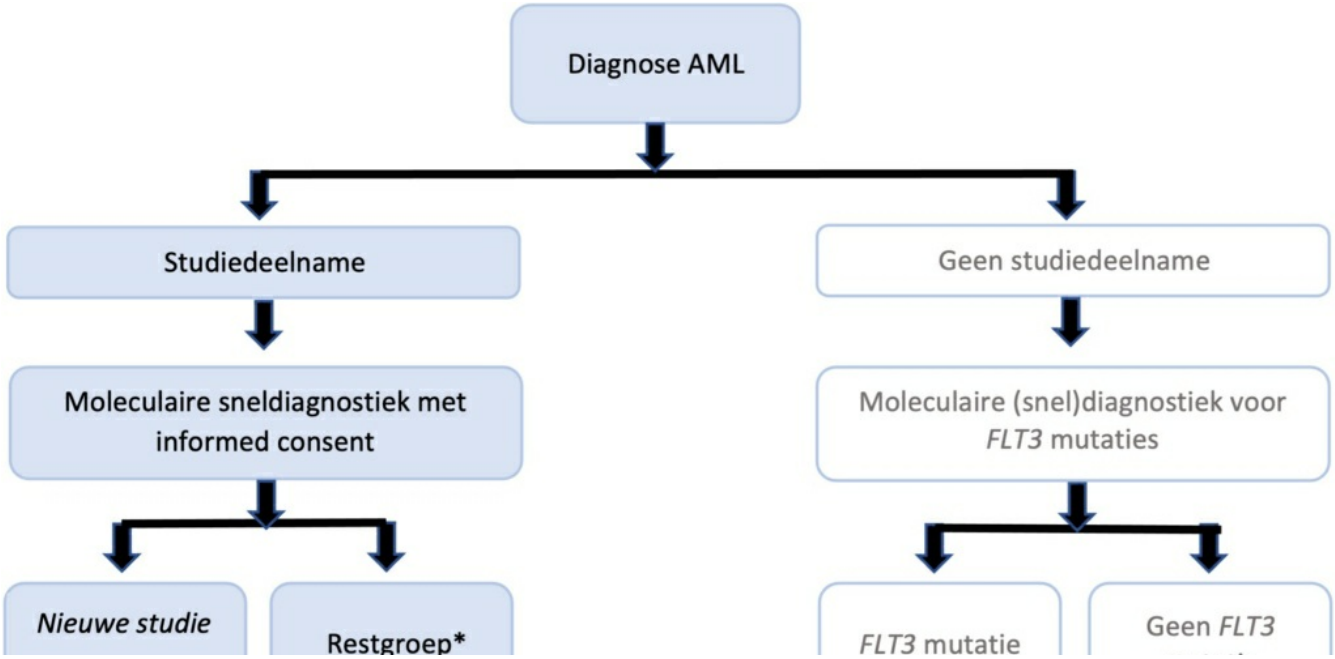
Onderbouwing

Volgens vigerende richtlijnen (zie ook ELN 2022 aanbevelingen en richtlijnen van de ESMO en NCCN) [1, 2, 3,4]is voor fitte patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML intensieve chemotherapie al dan niet gecombineerd met doelgerichte therapie[5] de voorkeursbehandeling, omdat hiermee het hoogste percentage complete remissies en ook de beste overlevingskansen bereikt werden.

Door resultaten van de EORTC-AML-21 studie[6] verdient bovenstaande enige nuancering. In deze prospectieve, fase 3 studie was het doel patiënten ouder dan 60 jaar die fit worden geacht voor intensieve chemotherapie naar een allogene hematopoetische cel transplantatie te loodsen. Behandeling met 10 dagen decitabine werd gerandomiseerd vergeleken met intensieve chemotherapie volgens het 3+7 schema. Deze studie laat zien dat de overleving in beide groepen vergelijkbaar is (HR 1.04 (95% CI 0.86-1.26). Tevens is in deze studie gebleken dat, ook als geen complete remissie met hypomethylerende behandeling wordt bereikt, met een allogene HCT curatief geconsolideerd kan worden. Uit geplande subgroep analyses blijt dat, patiënten tussen 60-65 jaar, patiënten met een *NPM1* mutatie en patiënten met een volgens de ELN 2017 gunstig risico, voordeel hebben van intensieve behandeling. Daarentegen lijken patiënten ≥ 70 jaar en patiënten met een volgens de ELN 2017 ongunstig risico meer te profiteren van behandeling met decitabine.

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML dienen zo veel mogelijk behandeld te worden in studieverband. Buiten trialverband geldt dat de controle-arm van de H150 als standaardbehandeling wordt beschouwd.

De HOVON 501 heeft (in verband met de internationale samenwerking) een aangepaste controle arm. Vergeleken met internationaal frequent voorgeschreven inductiekuren, kan de dosering van de chemotherapie beschouwd worden als intensief, maar de dosis is lager dan de “standaard HOVON-inductie”.





* Zonder *FLT3* mutatie

** < 60 jaar (met *FLT3-ITD* variant) kan quizartinib overwogen worden

4.1.1. Basisschema (intensieve chemotherapie)

Het basisschema bestaat uit twee remissie-inductiekuren en een consolidatiebehandeling.

De eerste remissie-inductiekuur bestaat uit een continue i.v. infusie van cytarabine 200 mg/m^2 (24 uur infusie) gedurende 7 dagen en daunorubicine 60 mg/m^2 i.v. op dag 1-3 (1 uur infusie).

De tweede remissie-inductiekuur bestaat uit twee giften cytarabine 1000 mg/m^2 i.v. (3 uur infusie) per 24 uur, gedurende 6 dagen. Bij patiënten tot en met 60 jaar wordt daunorubicine 60 mg/m^2 i.v. op dag 1 t/m 3 (1 uur infusie) toegevoegd. Bij patiënten vanaf 61 jaar wordt geen daunorubicine gegeven (en bestaat de kuur enkel uit de cytarabine). Doses cytarabine hoger dan 1000 mg/m^2 zijn niet effectiever[7]).

Indien daunorubicine niet beschikbaar is, dan kan deze vervangen worden door amsacrine (120 mg/m ^{2}; 1 uur i.v. infusie; dag 4-6 (of dag 5-7)) of idarubicine (12 mg/m^2; 1 uur i.v. 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. Voor patiënten met een *TP53* mutatie wordt verwezen naar paragraaf 4.1.4.

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

Gemtuzumab ozogamicine

Een meta-analyse[8] 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 echter 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^2(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 als consolidatie bij AML niet is aangetoond; 2) gebruik van GO geassocieerd is met SOS/ VOD wat de geschiktheid voor/ het beloop van autologe SCT zou kunnen compliceren; 3) GO de kans op succesvolle stamcelverzameling wat lijkt te verminderen[9].

AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen of therapie gerelateerde AML.

Gerandomiseerde studies suggereren dat patiënten met AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen of therapie-gerelateerde AML een betere overleving hebben als zij worden behandeld met een liposomale formulering daunorubicine/cytarabine (CPX-351, Vyxeos®). De controle arm van de gerandomiseerde registratiestudie[10] wijkt echter af van de standaard intensieve chemotherapie behandeling zoals gegeven binnen HOVON.

Een (nog niet gepubliceerde) analyse van de HOVON, waarbij de data van de fase 2 en 3 studies met CPX-351 vergeleken zijn

Een (nog niet gepubliceerde) analyse van de HOVON, waarbij de data van de fase 2 en 3 studies met CPX-351 vergeleken zijn met een gematcht cohort dat behandeld is met het in Nederland gehanteerde inductieschema (HOVON 102, 103 en 132) laat geen significante verschillen zien in uitkomst (OS). Wel worden in het HOVON-cohort meer complete remissies (CR en CRi) bereikt. Gezien deze uitkomst, tezamen met een langere neutropenie duur en duidelijk hogere kosten bij het gebruik van CPX-351, heeft de werkgroep besloten dat, er in afwachting van direct vergelijkende data, in Nederland geen plaats is voor het gebruik van CPX-351. Patiënten met een AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen (AML-MRC) en therapie-gerelateerde AML worden daarom volgens bovenstaand stroomdiagram en schema behandeld.

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%).

In een grote internationale, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III studie (RATIFY-trial)[11] 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 vrijwel alle subgroepen (behalve vrouwen met een *FLT3*-ITD < 0.7 en ongunstig risico met *FLT3*-TKD) en onafhankelijk van consolidatie met een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie. Het aantal bijwerkingen (SAE) was niet significant verschillend ten opzichte van de controle-arm.

Ook voor quizartinib is middels een grote gerandomiseerde studie (QuANTUM-First trial) aangetoond dat het overlevingsvoordeel biedt als het wordt gecombineerd met intensieve chemotherapie bij patiënten met AML met een *FLT3*-ITD (quizartinib heeft geen werkzaamheid tegen een *FLT3*-TKD mutatie) [12].

Omdat er geen directe vergelijking bestaat tussen deze twee middelen is getracht in een “matching adjusted indirect treatment comparison” de werking van deze beide middelen in combinatie met intensieve chemotherapie te vergelijken. Voor deze analyse zijn alleen patiënten met een *FLT3*-ITD mutatie van de RATIFY-trial gebruikt. In deze analyse blijkt quizartinib bij jonge patiënten niet inferieur te zijn ten aanzien van overleving en superieur ten aanzien van het verminderen van de kans op relapse na bereiken van een complete remissie. Quizartinib is evenwel meer myelosuppressief dan midostaurine wat kan leiden tot toename van de toxiciteit, met name infecties.

Op basis van deze analyse is het advies van de werkgroep om patiënten met een *FLT3*-TKD mutatie en patiënten ouder dan 60 jaar met een *FLT3*-ITD mutatie met intensieve chemotrherapie in combinatie met midostaurine te behandelen. Bij (fitte) patiënten ≤ 60 jaar kan ook combinatie met quizartinib overwogen worden – bijvoorbeeld bij intolerantie voor midostaurine.

Midostaurine is geregistreerd voor onderhoudsbehandeling gedurende een jaar na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie en na consolidatie met intensieve chemotherapie. Quizartinib kan volgens label gebruikt worden als onderhoudsbehandeling na consolidatie met zowel chemotherapie, autologe stamceltransplanatie als ook allogene stamceltransplantatie, waarbij de werkgroep het advies geeft de duur van onderhoudsbehandeling te beperken tot 1 jaar (in overeenstemming met midostaurine), omdat de meeste recidieven in het eerste jaar optreden en er onvoldoende wetenschappelijke ondersteuning is voor de meerwaarde van langere onderhoudsbehandeling.

Onderhoudsbehandeling na allogene stamceltransplantatie met een tweede-generatie *FLT3* inhibitor (gilteritinib) leidde in de MORPHO-trial[13] tot verbeterde overleving in patiënten die *FLT3*-ITD MRD positief waren voor of na transplantatie.

4.1.3: Restgroep in studieverband

Patiënten zonder *FLT3* mutatie worden bij voorkeur behandeld in de HOVON 501 studie. Bij deze studie wordt de BCL2-remmer venetoclax of een placebo toegevoegd aan een licht gemodificeerd basisschema (met een intensiteit, die vergelijkbaar is met internationale standaarden, maar minder intensief is dan het standaard HOVON-schema).

4.1.4: Myeloïde neoplasie met *TP53* mutatie

Mutaties in *TP53* zijn vaak geassocieerd met complexe cytogenetische afwijkingen en komen bij ongeveer 10% van de AML-patiënten voor (maar tot 20-30% bij oudere AML-patiënten). Deze mutaties zijn geassocieerd met een zeer sombere

patiënten voor (maar tot 20-30% bij oudere AML-patiënten). Deze mutaties zijn geassocieerd met een zeer sombere prognose (3-jaars overleving inclusief allogene hematopoëtische stamceltransplantatie 0-15%). Bij MDS-patiënten is aangetoond dat de prognose vooral heel slecht is bij patiënten die geen wildtype *TP53* allel meer hebben. Uit onderzoek binnen de HOVON leukemiegroep[14] blijkt ook dat de prognose voor AML-patiënten met een *TP53* mutatie heel slecht is (N = 230, 2-jaarsoverleving 12.8%), vooral binnen de zogenoemde genetisch instabiele *TP53*subgroep met een complex karyotype. Deze uitkomst is onafhankelijk van de VAF. Een subgroep, genetisch stabiele patiënten (zonder complex of monosomaal karyotype), heeft een significant lagere kans op recidief ziekte en derhalve een betere overleving.

Om 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[15, 16] .

Bij persisterende ziekte na een intensieve inductiekuur en aanwezigheid van een *TP53* mutatie kan overwogen worden 10 dagen decitabine te geven, te switchen naar een behandeling in studieverband of over te gaan op supportive care.

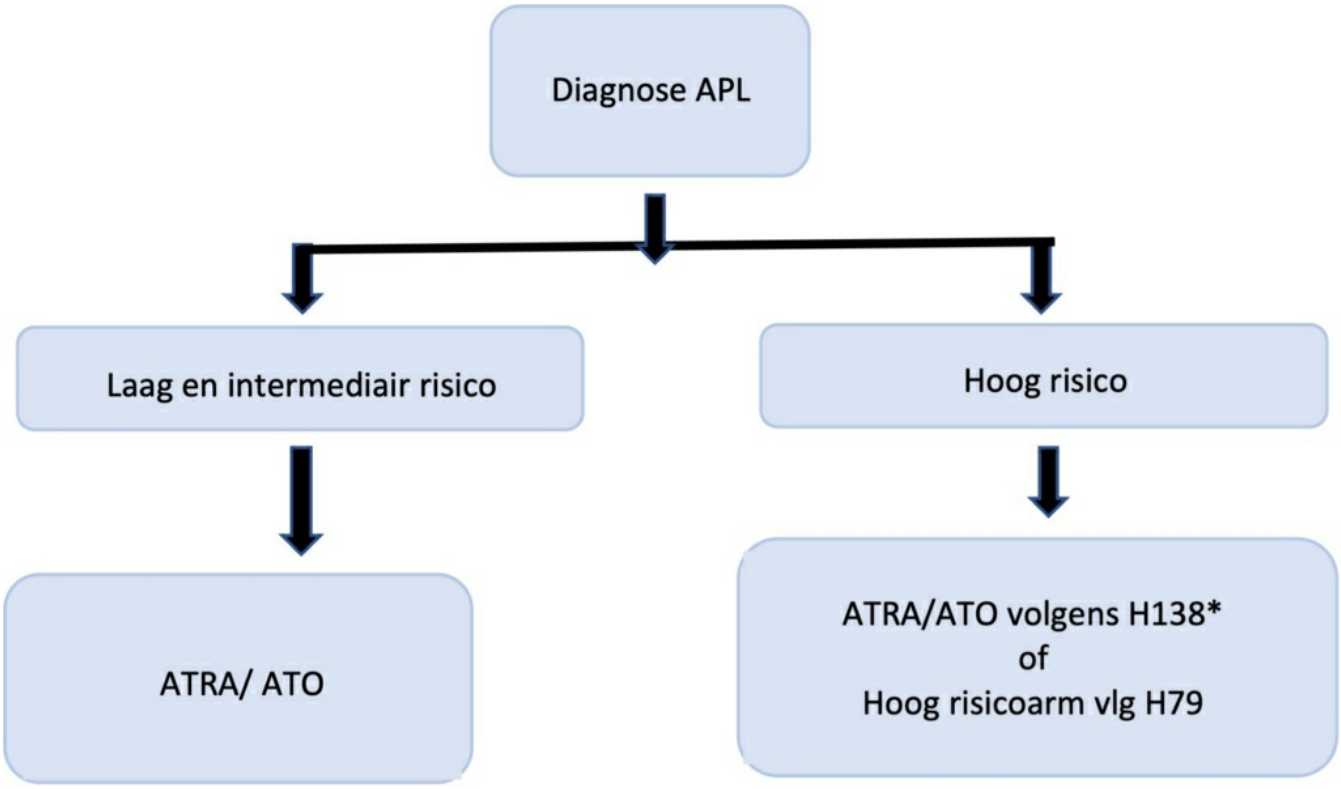
4.1.5: Onderhouds-/ overbruggingsbehandeling

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^2 s.c. gedurende 5 dagen per 4 weken de ziektevrije overleving (DFS 64% vs 42% bij 12 maanden; uitkomst van de HOVON 97 studie)[17]. Deze studie was niet gepowerd op overleving.

De prospectief gerandomiseerde QUAZAR studie[18] heeft een significant overlevingsvoordeel laten zien van onderhoudsbehandeling met een orale formulering van azacitidine (CC-486, Onureg®, 1 dd 300 mg dag 1-14 in cycli van 28 dagen) bij patiënten die na intensieve chemotherapie (inductie +/- consolidatie) niet in aanmerking kwamen voor een allogene SCT (mediane overleving 24.7 versus 14.8 maanden).

Op grond van deze data, waarbij formeel alleen voor orale azacitidine een overlevingsvoordeel is aangetoond, ondersteunt de werkgroep het gebruik van orale azacitidine in deze setting. Subcutane toediening wordt evenwel als een redelijk tot goed alternatief beschouwd (indien orale azacitidine niet beschikbaar is in een ziekenhuis). De behandeling wordt im principe voortgezet tot aan progressie, allogene HCT of inaceptabele toxiciteit.

4.1.6: Acute Promyelocytenleukemie (APL)



* ATO wordt op dit moment niet vergoed voor hoog risico APL, een add-on aanvraag is ingediend

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 arseentrioxide (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^2 per dag verdeeld over 2 giften) gegeven te worden en dient de patiënt te worden overgeplaatst naar een APL-behandelcentrum (echelon A en B)[19, 20].

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 > 30×10^9/L (NB: bij hoog risico op bloeding (i.e. > 70 jaar; leukocyten > 10×10^9/L; kreat > 140 umol/L) dan T > 50×10^9/L);
- Evt FFP’s of cryoprecipitaat 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 ≤ 10×10^9/L en trombocyten > 40×10^9/L
- Intermediair risico: WBC ≤ 10×10^9/L en trombocyten ≤ 40×10^9/L
- Hoog risico: WBC > 10×10^9/L

De behandeling is afhankelijk van deze risico-indeling.

De eerste- en tweedelijnsbehandeling voor patiënten met <u>laag en intermediair risico APL</u> bestaat uit ATO en ATRA[21-23].

Tijdens de inductiebehandeling wordt ATO 0,15 mg/kg per dag gecombineerd met ATRA 45 mg/m^2 verdeeld over twee giften per dag. Bij een leukocytose van 10-50 x 10^9/L wordt hydroxycarbamide 2000 mg per dag (verdeeld over 2 of 4 doses) toegevoegd, bij leukocyten >50 x 10^9/L dient de dosering hydroxycarbamide 4 dd 1000 mg te zijn. De hydroxycarbamide wordt gestaakt als de leukocyten zijn gedaald naar <10 X10^9/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 > 1×10^9/L en trombocyten > 100×10^9/L).

<u>Consolidatiebehandeling (laat en intermediair risico APL)</u>

Na het behalen van een complete remissie en herstel van het bloedbeeld begint de consolidatiebehandeling. Deze

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^2 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 volgens de hoog-risicoarm van de HOVON 79 studie behandeld, waarbij een inductiekuur wordt gevolgd door drie consolidatiekuren en twee jaar onderhoudsbehandeling.Echter is recent gebleken[24] dat de behandeling met ATO en ATRA ook bij patiënten met een hoog risico APL tot een significant betere “event-free survival” leidt. Op basis van deze data stelt de werkgroep voor dat de experimentele arm van de HOVON138 de standaardbehandeling voor patiënten met een hoog risico APL wordt. De vergoeding hiervoor is aangevraagd. Totdat de vergoeding voor ATO in deze groep is geregeld zal de hoog-risico arm van de HOVON 79 de standaardbehandeling zijn.

In de ATO/ATRA/idarubicine arm van de HOVON 138 bestaat de inductiekuur uit ATRA 45mg/m^2 verdeeld over twee giften per dag vanaf dag 1 tot tenminste dag 28, of langer indien nog geen complete hematologische remissie is bereikt (maximaal 60 dagen), ATO 0,15 mg/kg per dag van dag 5 tot aan complete hematologische remissie en idarubicine 12 mg/m^2 op dag 1 en 3 (dag 2 in plaats van dag 3 is ook toegestaan). ATO wordt op dit moment niet vergood voor hoog risico APL, een add-on aanvraag is ingediend.

Consolidatiebehandeling (hoog risico APL)

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

In de hoog-risicoarm van de HOVON 79 bestaat de inductiekuur uit ATRA 45mg/m^2 verdeeld over twee giften per dag tot aan complete hematologische remissie, gecombineerd met idarubicine 12mg/m^2 op dag 2, 4, 6 en 8 (bij patiënten > 70 jaar dag 8 laten vervallen).

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

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

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

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

Indien na de volledige consolidatiebehandeling geen complete moleculaire remissie is bereikt, dan moet een tweedelijnstherapie gestart worden. Tweedelijns behandeling bestaat uit de combinatie ATRA en ATO. Bij bereiken van een moleculaire complete remissie kan met een autologe HCT geconsolideerd worden. Bij persisterend positieve moleculaire MRD wordt bij voorkeur geconsolideerd met een allogene HCT.

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
NuMA::RARA t(11;17)	+
NPM1::RARA t(5;17)	+
FIP1L1::RARA t(4;17)	+
STAT5b::RARA (interstitiële chromosoom 17 deletie)	-
PLZF::RARA t(11;17)	-

4.1.7: Zeldzame vormen van AML

Blastair dendritische cel neoplasie (BPDCN)

Een BPDCN wordt historisch behandeld met ALL of AML gebaseerde chemotherapieschema's (eventueel zelfs NHL-schema's) waarbij de beste uitkomst werd verkregen na consolidatie met een allogene SCT[25-27].

Ondertussen 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 hematopoëtische stamcel-transplantatie als consolidatie, geeft 72% CR/ complete klinische respons (een specifiek voor de studie gedefinieerd eindpunt) en een 2 jaars-overleving van 52%[28]. Gezien deze resultaten is tagraxofusp de gewenste (inductie) behandeling, gevolgd door consolidatie middels een allogene HCT. Voor de Nederlandse markt loopt een registratieaanvraag. Tot dit middel in Nederland beschikbaar komt is het op compassionate use basis verkrijgbaar.

Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL)

Over het algemeen wordt een ALL-behandeling geadviseerd (de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is gering) [29], maar er kan ook gestart worden met een AML- behandeling, gevolgd door allogene HCT. Indien een t(9;22) aanwezig is wordt een TKI aan de behandeling toegevoegd, bij voorkeur dasatinib 1 dd 140 mg, evt 100 mg op geleide van eventuele toxiciteit.

- **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	SORT nvt

plaats	

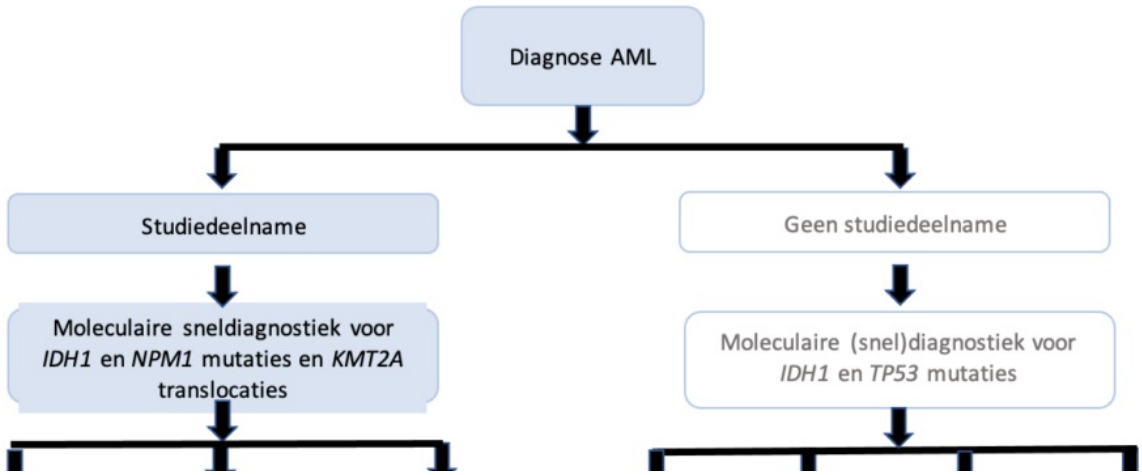
De standaardbehandeling voor een patiënt (zonder *IDH1* of *TP53*mutatie) met een nieuw gediagnosticeerde AML die niet fit is voor intensieve chemotherapie, maar wel (maximaal) behandeld wil worden, bestaat uit een hypomethylerend middel (azacitidine of decitabine) in combinatie met venetoclax.	SORT A

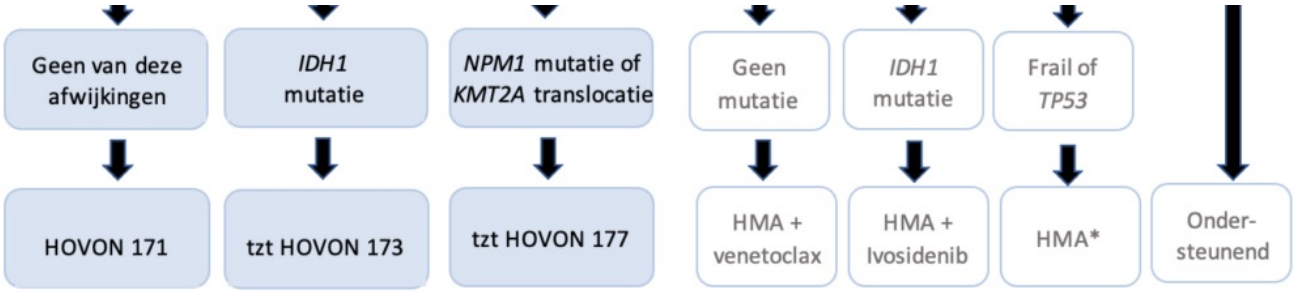
Bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML met een *IDH1*mutatie die niet fit zijn voor intensieve chemotherapie geeft toevoeging van ivosidenib aan azacitidine een significant betere PFS en OS (vergeleken met monotherapie azacitidine) met een acceptabel bijwerkingenprofiel.	SORT A

Bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML met een *IDH1*mutatie die niet fit zijn voor intensieve chemotherapie lijkt (hoewel niet “head tot head” vergeleken) azacitidine met ivosidenib een betere OS te geven dan azacitidine met venetoclax (mediaan >29 vs 15 maanden).	SORT B

Patiënten die minder intensief behandeld willen worden kunnen kiezen uit monotherapie azacitidine s.c., decitabine i.v., decitabine/cedazuridine p.o., lage dosis cytarabine of enkel ondersteunende behandeling.	SORT A

Onderbouwing





NB: De HOVON171 onderzoekt de farmaco-kinetische gelijkwaardigheid van door cobicistat "versterkte" venetoclax (cobicistat verhoogt de plasmaspiegel van venetoclax door CYP3A remming) in de combinatie met azacitidine (onafhankelijk van genetisch profiel).

De HOVON173 vergelijkt prospectief placebo-gecontroleerd azacitidine, ivosidenib met of zonder venetoclax.

De HOVON177 vergelijkt prospectief placebo-gecontroleerd azacitidine, venetoclax met of zonder revumenib.

* bij monotherapie met een HMA kan gekozen worden tussen azacitidine (75 mg/m^2 gedurende 7 dagen s.c.), decitabine (20 mg/m^2 gedurende 5 dagen i.v.) of decitabine/cedazuridine (35 mg/100 mg gedurende 5 dagen p.o.).

Er zijn veel scoresystemen die de fysieke gesteldheid (in het Engels "fitness") van een patiënt definiëren. Geen van allen zijn ideaal. De leukemiewerkgroep heeft ervoor gekozen om fitheid te beoordelen met behulp van de hematopoiëtische stamceltransplantatie co-morbiditeit index (HCT-CI) score[30, 31]. 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 daarnaast de zogenaamde "Ferrara criteria" veel gebruikt[32]. Hierin is "niet fit voor intensieve chemotherapie" o.a. gedefinieerd als:

- ouder of gelijk aan 75 jaar (die afzien van intensieve chemotherapie) of
- leeftijd van 60-74 jaar met andere een van de volgende co-morbiditeiten:
  - Hartfalen waarvoor behandeling of gedocumenteerde cardiomyopathie met ejectiefractie $\leq$50%;
  - DLCO $\leq$ 65% of FEV1 $\leq$ 65%; dyspnoe in rust of zuurstofafhankelijkheid, of elke pleurale maligniteit of ongecontroleerde longtumor

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.

Hypomethylerende therapie met venetoclax

In een gerandomiseerde fase 3 studie (VIALE-A)[33] is 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). Een soortgelijke fase 2 studie waarbij venetoclax aan decitabine wordt toegevoegd[34] laat vergelijkbare getallen zien (CR/ CRi de novo AML 84%, secundaire AML 67%; OS 18.1 maanden).

In beide studies werden langdurige pancytopenieën en hieraan gerelateerde infectieproblemen gezien.

Nauwkeurige controle van het bloedbeeld is belangrijk voor eventuele transfusies en preventie van infecties (bacterieel en schimmel).

De werkgroep adviseert (pragmatisch) bij (diepe) neutropenie tot aan herstel van de neutropenie (na de eerste kuur of later) profylaxe met posaconazol. Hierbij dient de dosering venetoclax volgens bijgevoegd schema (module 12) aangepast te worden. Ook adviseert de werkgroep bij persisterende neutropenie (bij "blastencontrole"/ MLFS in het beenmerg) laagdrempelig G-CSF toe te voegen.

De werkgroep heeft geen voorkeur voor een van de twee DNA methyltransferase remmers in deze combinatie. In een vergelijkende fase 1b studie konden geen significante verschillen in CR/CRi (71% vs 74%) en OS (16.4 maanden vs 16.2 maanden) worden aangetoond[35].

Aan de conventionele behandeling met azacitidine (75 mg/m^2 gedurende 7 opeenvolgende dagen per 28 dagen) of decitabine (cyclus 1: 20 mg/m^2 gedurende 10 dagen in cyclus 1 en 5 dagen bij vervolgcycli) wordt venetoclax toegevoegd, waarbij gedurende de eerste cyclus een ramp-up schema wordt gevolgd. Het aantal dagen venetoclax in de VIALE-studies was 28 dagen. Gezien de toxiciteit met diepe langdurige cytopenie, die hierbij gezien wordt, adviseert de werkgroep het aantal dagen venetoclax te verkorten (zie schema module 12). Deze aanpassing is gebaseerd op de publicatie van Pratz et al.[36], een abstract op de ASH[37] en expert opinion.

De bereikte remissie correleert met de duur van de mediane OS (met uitzondering van patiënten met een p53 mutaties). Patiënten die een CR/ CRi behalen hebben een verwachte mediane OS van ongeveer 24 maanden. Patiënten die een MRD negatieve remissie behalen hebben een verwachte mediane OS van ongeveer 34 maanden[38, 39].

Bij patiënten met een *TP53* mutatie is het de vraag of toevoeging van venetoclax aan een hypomethyleerder van toegevoegde waarde is. In de VIALE-A studie is geen overlevingsvoordeel van toevoeging van venetoclax aan de subgroep patiënten met een *TP53* mutatie (EMA-rapport van de VIALE-A studie) aangetoond, echter wel een duidelijke toename in CR/CR1 (0% versus 55%). Er zijn geen studies waarbij dit gerandomiseerd is uitgezocht. De werkgroep adviseert om bij deze patiënten buiten studieverband venetoclax achterwege te laten.

Van azacitidine is een orale variant beschikbaar met een ander farmacokinetisch profiel (14 dagen 300 mg per dag, 14 dagen op en af; Onureg®) dat geregistreerd is voor onderhoudsbehandeling na intensieve chemotherapie. Van decitabine is een orale variant beschikbaar, dat decitabine combineert met de cytidine deaminase remmer cedazuridine (Inaqovi®) en een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel heeft als intraveneus decitabine. Decitabine/cedazurine is geregistreerd als monotherapie. Gezien haar farmacokinetisch profiel en het patiënten gemak staat de werkgroep positief tegenover decitabine/cedazurine in plaats van intraveneus decitabine of subcutane azacitidine (als monotherapie).

Op basis van bovenstaande adviseert de werkgroep voor patiënten met een AML die in aanmerking komen voor hypomethylerende therapie een combinatie met venetoclax, behalve voor patiënten met een *IDH1* of*TP53* mutatie (zie volgende Alinea).

Azacitidine met ivosidenib

In 2022 is de gerandomiseerde fase 3 AGILE studie gepubliceerd [40]. In deze studie werden patiënten met een *IDH1* mutatie met azacitidine met placebo of ivosidenib behandeld. Deze studie toonde aan dat toevoegen van ivosidenib aan azacitidine resulteerde in een hoger percentage CR/CRh (53% vs 18%) en een significant betere mediane OS (24.0 vs. 7.9 maanden). Na langere follow-up was het verschil nog groter (mediane OS 29 versus 7.9 maanden)[41]. De frequentie van febriele neutropenie en infecties was lager in de ivosidenib-arm (resp. 28% vs 34% en 28% vs 49%), wellicht omdat ivosidenib de uitrijping bevorderde.

Op basis van bovenstaande adviseert de werkgroep voor patiënten met AML, niet fit voor intensieve chemotherapie en een *IDH1* mutatie, behandeling met azacitidine en ivosidenib. Dit impliceert dat bij alle patiënten die niet fit zijnvoor intensieve chemotherapie moleculair onderzoek moet plaatsvinden om de aanwezigheid van een *IDH1* mutatie te bepalen.

Monotherapie HMA en cytarabine

In het verleden (voor het beschikbaar komen van venetoclax en ivosidinib) hebben verschillende behandelstrategieën (zoals hypomethylerende middelen en lage dosis cytarabine) in prospectieve gerandomiseerde studies voordeel laten zien ten opzichte van conventionele behandeling[34-38, 42-46]. Bij ongunstige cytogenetische kenmerken houdt dit positieve effect alleen bij hypomethylerende middelen stand en is lage dosis cytarabine niet zinvol.

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

- Decitabine 20 mg/m^{2}v. gedurende 5 opeenvolgende dagen per 28 dagen; respons beoordeling na 4-6 kuren;

behandeling tot progressie;

- Decitabine 20 mg/m^2v. gedurende 10 opeenvolgende dagen per 28 dagen; duur 2^{e} cyclus gestuurd door percentage blasten in het beenmerg op dag 28 (<5% dan verder met 5 dagen; ≥5% dan verder met 10 dagen; maximaal 3 kuren van 10 dagen; responsbeoordeling na 2-4 kuren; behandeling tot progressie);
- Decitabine/cedazurine 35 mg/ 100 mg p.o. gedurende 5 dagen per 28 dagen; respons beoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie
- Azacitidine 75 mg/m^2c. 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 of 1 dd 20 mg/m ^{2}c., 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.

Glasdegib:

In 2019 zijn data gepubliceerd van een gerandomiseerde fase 2 studie [47] 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. Daarom 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 met azacitidine met of zonder glasdegib is gaande.

- Literatuurverantwoording

1. Döhner H, et Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from aninternational expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022:140:1345-1377.
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. Tallman MS, et Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines inOncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun;17(6):721-749.
4. Pollyea DA, et Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Guidelines Insights. J NatlCompr Canc Netw. 2021 Jan;19(1):16-27.
5. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. 2020 ; 135(2):85-96.
6. Lübbert M, et al. 10-day decitabine versus 3 + 7 chemotherapy followed by allografting in older patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2023 Nov; 10(11):e879-e889
7. Löwenberg B, et al. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1027-36. doi: 10.1056/NEJMoa1010222. PMID: 21410371.
8. 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.
9. Perrone S, Capria S, Bernardi M, Marchesi F, Ortu La Barbera E, Trisolini SM, Minotti C, Shafii Bafti M, Scerpa MC, Mulé A, Ciceri F, Martelli M, Cimino G. Impact of gemtuzumab ozogamicin consolidation on hematopoietic stem cells (HSCs) mobilization in AML: analysis of 20 patients. Ann Hematol. 2023 Apr;102(4):769-775. doi: 10.1007/s00277-023-05129-1. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795117
10. 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.
11. Stone RM, et Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3mutation. N Engl J Med 2017:377:454-464.
12. Erba HP, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 May 13;401(10388):1571-1583. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00464-6. Epub 2023 Apr 25.
13. Levis MJ, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. J Clin Oncol. 2024 May 20;42(15):1766-1775
14. Grob T, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Blood. 2022; 139(15): 2347-2354
15. Welch JS et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. NEJM. 2016:375:2023-2036.
16. Huls G, et al. Ibrutinib added to 10-day decitabine for older patients with AML and higher risk MDS. Blood Adv. 2020 Sep 22;4(18):4267-4277.
17. Huls G, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 2019:133(13):1457-1464.
18. 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.
19. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current treatment of adult acute promyelocytic leukemia. J.Haematol. 2016:172:841-854.
20. 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.
21. Sanz MAet al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009;113:1875-91.
22. Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. NEJM 2014:369:111-121.
23. Platzbecker U et 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.
24. Platzbecker U et al. First results of the Apollo trial: a randomized phase III study to compare ATO combined with ATRA versus standard AIDA regimen for patients with newly diagnosed, high-risk acute promyelocytic. EHA 2024 abstract S102 (oral presentation)
25. 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
26. 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
27. Kharfan-Dabaja MA, et Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cellneoplasm: a North American multicentre collaborative study. Br J Haematol 2017;179:781-789.
28. Pemmaraju N, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. N Engl J Med. 2019 Apr 25;380(17):1628-1637
29. Wolach O and Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. Curr Opin Hematol 2020; 27:95-102
30. Sorror ML, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2007 Sep 20;25(27):4246-54
31. Giles FJet 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
32. Ferrara F, et al. Consensus-based definition of unfitness 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
33. DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia, NEJM. 2020 Aug 13, 383 (7), 617-29
34. 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
35. Pollyea DA, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia:

Long term follow-up from a phase 1b study. Am J Hematol. 2021 Feb 1;96(2):208-217
36. Pratz KW. Et al. Postremission cytopenia management in patients with acute myeloid leukemia trated with venetoclax and azacitidine in VIALE-A. Am J Hematol. 2022 Nov; 97(11): E416-E419
37. Willekens C, et al. Reduced venetoclax exposition to seven days of azacitidine is efficient in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia. ASH 2022 abstract 222 (session 615; Saturday dec 10)
38. Pratz KW, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia with Venetoclax and Azacitidine. J Clin Oncol. 2022 Mar 10;40(8):855-865. doi: 10.1200/JCO.21.01546.
39. Stahl M, et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. Blood Adv (2021) 5 (5): 1552–1564
40. Montesinos P, et al. Ivosidenib and azacytidine in IDH1-mutated Acute myeloid leukemia. NEJM 2022; 386:1519-1531
41. De Botton, S., et al. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. J Clin Oncol. 2023; 41(16_suppl):7012-7012.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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
47. 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 3e 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 2022-genetische risico classificatie, CRe, hyperleukocytose bij diagnose, MRD na de 2^{e}inductiekuur en leeftijd.	SORT B

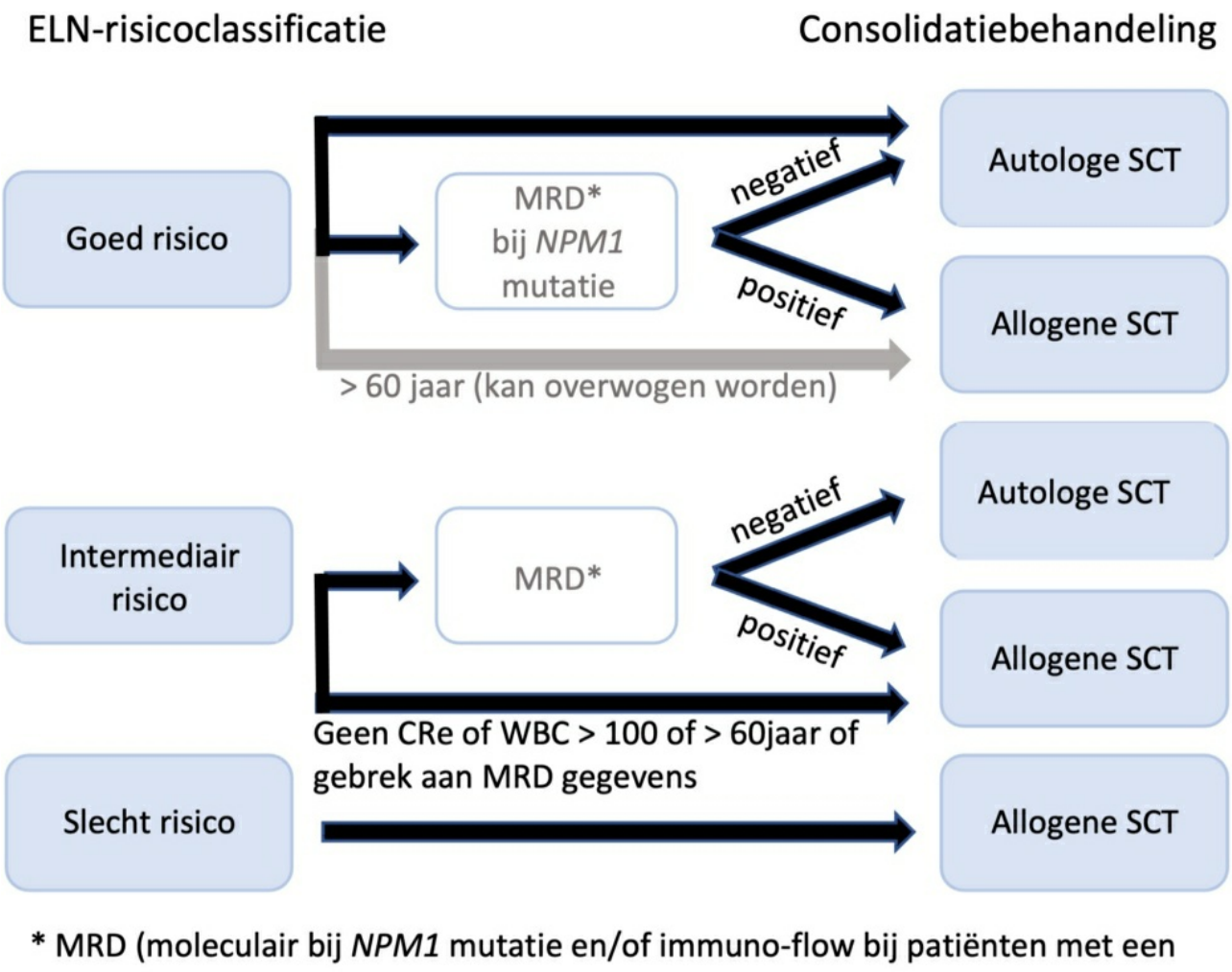
De Hematopoiëtische Cel Transplantie Co-morbiditeits Index (HCT-CI) score geeft richting bij de risico-inschatting van transplantatie gerelateerde mortaliteit voor een allogene HCT.	SORT A

Onderbouwing

De consolidatiebehandeling is afhankelijk van het risicoprofiel van de AML, de respons op deinductiebehandeling en de te

verwachten toxiciteit van de verschillende behandelstrategieën. Omdat eenallogene hematopoiëtische celtransplantatie bij de grote meerderheid van de patiënten die wordt behandeldmet intensieve chemotherapie een integraal onderdeel is van de behandeling, is het belangrijk zo vroegmogelijk in het diagnostiek-/ behandeltraject te starten met het zoeken naar een geschikte stamceldonor.

Het door de werkgroep vastgestelde algoritme voor de “standaard of care” postremissie-behandeling bijpatiënten 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. In studieverband kan de consolidatie afwijken van de in Nederland gangbare consolidatiebehandeling. Vergelijking tussen de diverse (internationale) schema’s is gezien wisselende inductiebehandelingen niet mogelijk.



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 risicopatiënten 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 (maar niet OS) 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 teschatten kan gebruik worden gemaakt van de geïntegreerde HCT-CI-EBMT score, gevalideerd in AML-CR1.De 2jaars-NRM per risicogroep

is:

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

Parameter	Definitie	Score
Infectie	Behoeft antimicrobiële behandeling na SCT	1
Longziekte	DLCO en/ of $FEV_1 \leq 60\%$ 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 $\geq$ 6 maanden	1
Peptisch ulcus	Behandelingsbehoeftig	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	$\geq$ 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^2	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 MRD negatief intermediair risico komen in aanmerking voor een consolidatiekuur indien een geplande autologe hematopoiëtische cel transplantatie niet gerealiseerd kan worden, bijvoorbeeld als de stamcelaferese niet lukt. De consolidatiekuur bestaat uit een cyclus mitoxantrone 10 mg/m^2 en etoposide 100 mg/m^2. Patiënten tot en met 60 jaar krijgen beide middelen gedurende 5 dagen. Patiënten vanaf 61 jaar worden gedurende 3 dagen behandeld. Op indicatie kan de consolidatiekuur gemitigeerd worden.

Alternatief voor een consolitatie met mitoxantrone en etoposide is behandeling met een intermediaire dosis cytarabine (dag 1-3: 2 dd 1500 mg/m^2, bij leeftijd > 60 jaar 2 dd 1000 mg/m^2; 3 uur infusie). Hiervan worden in principe drie cycli gegeven.

- **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^e inductiekuur. Er wordt gestreefd naar minimaal 2 x 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 eerstekuur. 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 neutrofiele granulocyten is gestegen tot $\geq 0.5\times10^9$/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 $\geq 2\times10^9$/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 $2*10^6$ 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^e chemotherapiekuur met mitoxantrone/ etoposide (consolidatiekuur) of tot 3 cycli intermediaire dosis cytarabine 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 stamcelreïnfusie. 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 stamcelreïnfusie 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 remissie status, 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 conditoneringsschema. De afkomst van de stamcellen en de manier van oogsting hebben doorgaans invloed op het conditioneringsschema.

   - HLA-identieke broer/ zus versus MUD versus HAPLO versus navelstrengbloed
   - Beenmerg versus perifeer bloed

4. Graft-versus-host preventie strategie

- Literatuurverantwoording

1. Sorror ML, et Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioningand allogeneic hemato¬poietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. JAMA2011; 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 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.
4. Döhner H, et Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from aninternational 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 Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines inOncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jul;15(7):926-957.
7. Döhner H, et al. Acute myeloid N Engl J Med. 2015:373:1136-1152.
8. Rowe JM, Tallman 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. 2020 ; 135(2):85-96.
10. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et Autologous peripheral blood stem celltransplantation for acute myeloid leukemia. Blood 2011;118:6037-42.
11. Versluis J, et Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioningallogeneic 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 recidief en het al dan niet hebben ondergaan van een eerdere allogene HCT.	SORT A

Een tweede allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of donor lymfocyteninfusie kan een langdurige overleving geven bij patiënten met een recidief na een eerste allogene HCT.	SORT A

Er is geen algemeen aanvaarde standaard re-inductie intensieve chemotherapie van primair refractaire AML of recidief AML, wel wordt in vrijwel alle schema's hoge dosis cytarabine gegeven.	SORT C

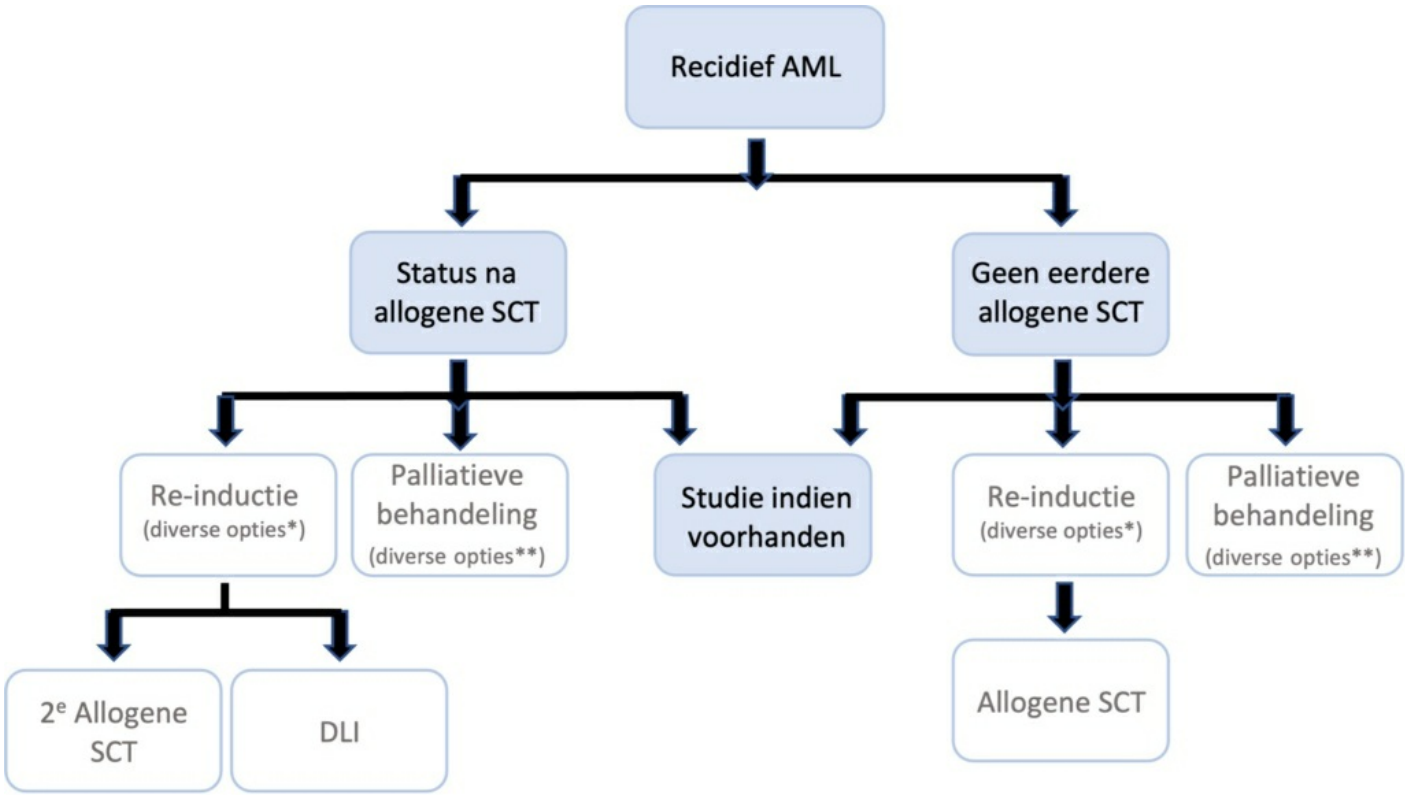
Hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) zijn een beduidend minder toxisch alternatief dan hoge dosis chemotherapie, met name bij patiënten waarbij het recidief < 6 maanden na intensieve chemotherapie (inclusief allogene of autologe hematopoiëtische stamcel transplantatie) optreedt en/ of bij aanwezigheid van een *TP53* mutatie.	SORT C

Toevoeging van venetoclax aan hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) bij behandeling van een patiënt met een recidief/ refractaire AML leidt tot een significant hoger CR/CRi percentage en een betere overleving (add-on is aangevraagd).	SORT B

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

Het is zinvol om bij een vermeend recidief te zoeken naar mutaties waarvoor gerichte behandeling mogelijk is (bij voorbeeld *FLT3* en), omdat: • Ook in de recidiefsetting behandeling gericht tegen een specifieke moleculaire afwijking (al dan niet in combinatie met chemotherapie of hypomethylerende therapie) tot betere overleving kan leiden; • Niet altijd sprake is van een recidief van de oorspronkelijke kloon, maar er ook progressie van een subkloon kan zijn met een andere moleculaire opmaak dan de oorspronkelijke leukemie. Feitelijk is dan sprake van een secundaire AML en niet van een recidief.	SORT A

Een patiënt met een recidief/ refractaire AML met een *FLT3*mutatie heeft met gilteritinib een significant langere OS (dan met standaardtherapie), de remissies zijn diep en de bijwerkingen minder vergeleken met andere therapieën. De werkgroep adviseert bij deze groep patiënten gilteritinib te gebruiken ter overbrugging naar een potentieel curatieve allogene hematopoiëtische cel transplantatie of potentieel curatieve DLI.	SORT A



*** diverse intensieve re-inductieschemata (zie verderop in deze paragraaf) OF HMA (+ venetoclax indien vergoeding is toegekend; + ivosidenib indien secundaire AML) OF gilteritinib (bij *FLT3* mutatie)**

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

Onderbouwing

Refractaire AML wordt volgens de ELN 2022[1] gedefinieerd als het niet bereiken van een CR of CRi of CRh na 2 cycli intensieve inductiebehandelingen of een vooraf gedefinieerd eindpunt (bv 180 dagen bij minder intensieve therapie). Recidief hematologische ziekte wordt volgens ELN 2022 gedefinieerd als > 5% blasten in het BM, de aanwezigheid van circulerende blasten in het perifere bloed (minimaal 2x gemeten) of het ontwikkelen van extra-medullaire ziekte. Er is sprake van een MRD relaps als er na aanvankelijk MRD negativiteit (bij CR, CRi of CRh) weer sprake is van MRD positiviteit (flowcytometrisch of moleculair). Het verlies van MRD negativiteit moet worden bevestigd met een tweede meting.

Bij een recidief AML is het soms moeilijk om een recidief van een “nieuwe” therapie-gerelateerde AML te onderscheiden. Zeker in dit soort gevallen is het wenselijk om uit het volledige therapeutisch arsenaal van nieuw gediagnosticeerde leukemie te kunnen kiezen. Als bij moleculaire analyse nieuwe mutaties in bijvoorbeeld *FLT3* en *IDH1* worden gevonden wijst dit op progressie van een subkloon met een andere moleculaire opmaak dan de oorspronkelijke leukemie. Feitelijk is dan sprake van een secundaire AML en niet van een recidief en heeft dit therapeutische consequenties.

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[2]. Op basis van deze 4 factoren (exclusief moleculaire afwijkingen) kunnen 3 risicogroepen worden gedefinieerd.

Formule ter berekening van het risico:

0,016*(leeftijd in jaren) – 0,068*(recidiefvrij interval in maanden) – 0,50*[t(8;21), 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 hematopoëtische stamceltransplantatie of donorlymfocyteninfusie (DLI). 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 hematopoëtische celtransplantatie[3].

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 veelal 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:

- 6.1. Intensieve chemotherapie

Te overwegen bij:

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

Er zijn geen algemeen aanvaarde standaard re-inductie chemotherapiekuren voor primair refractaire of recidief AML. Er worden verschillende schema's gebruikt. De voorkeur gaat uit naar die met intermediaire of hoge doses cytarabine. Hoewel eerder met name gebruik werd gemaakt van cytarabinedoseringen van 3 g/m^2, worden de laatste jaren vooral schema's gebruikt met een iets lagere (maar nog steeds hoge) dosis cytarabine (1-2 g/m^2). Deze voorkeur is niet gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. Veel gebruikte (door de ELN2022 geadviseerde) kuren[1, 4, 5] (o.a. FLAG-IDA, MEC, CLAG-M, hoge of intermediaire dosis cytarabine) zijn weergegeven in module 12.

Voor patiënten met een *FLT3* mutatie die fit zijn voor een allogene HSCT wordt bij een recidief of refractaire ziekte gilteritinib geadviseerd[6]

(zie verderop in deze module 6.3.)

- 6.2 Hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) +/- venetoclax

Eerder werden hypomethylerende middelen (azacitidine en decitabine) vooral gegeven bij patiënten met:

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

De responspercentages (CR/CRi) (met hypomethylerende therapie, met name decitabine gedurende 10 dagen) bij patiënten met refractaire of recidief (R/R) AML liggen rond de 15-25%[7, 8]. Patiënten die een respons behalen hebben ook een duidelijk overlevingsvoordeel (mediane overleving CR en CRi rond de 15 resp. 25 maanden)[8]. Toevoeging van venetoclax aan hypomethylerende behandelingen verbetert ook bij patiënten met een R/R AML de responspercentages ten opzichte van monotherapie met hypomethylerende middelen [9].

Diverse meta-analyses bevestigen het gunstige effect van toevoeging van venetoclax aan een HMA in de recidief/ refactaire setting. [10, 11]. Recent is een retrospectief cohortonderzoek gepubliceerd waarbij de respons met de combinatie significant beter is (CR/CRi 65.7% versus 23.6%, $p < 0.0001$) en ook resulteerde in een betere overleving[12]. Deze gunstige uitkomsten zijn bevestigd in andere cohorten (o.a. van DiNardo[13]). Een recente "How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia" adviseert onder andere op basis van bovenstaande gegevens de combinatie HMA + venetoclax, indien een patiënt niet in aanmerking komt voor intensieve therapie of doelgerichte therapie[14].

In Nederland wordt de combinatie HMA/ venetoclax in de recidief setting nog niet vergoed. Hiervoor is op basis van bovenstaande een add-on aanvraag ingediend. Indien goedkeuring wordt gegeven is het advies om bij patiënten met een R/R AML venetoclax aan de behandeling met een hypomethyleerder toe te voegen; behalve als er sprake is van een *TP53*-, of *FLT3*-mutatie, (zie ook module 4.2.)

Bij een recidief na allogene hematopoiëtische cel transplantatie is het beleid afhankelijk van het tijdstip van het recidief en het mutatiespectrum van het recidief. HMA al dan niet in combinatie met staken van immunosuppressieve therapie en DLI worden geadviseerd[15-18]:

- Bij een vroeg recidief binnen 3 maanden kan overwogen worden om 3 dagen decitabine (20 mg/m ^{2} à 4-6 weken) te geven en de immunosuppressiva te staken (als 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.
- Bij een recidief met een *FLT3* mutatie en mogelijkheid tot curatieve behandeling middels DLI of een 2^{e}allogene HCT kan gilteritinib gegeven worden (120 mg, evt kan worden gemitigeerd naar 80 mg). Nog niet gestaakte immuunsuppressieve therapie wordt gestaakt.

- 6.3. 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[19, 20] 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. Gilteritinib lijkt zijn effectiviteit in de recidief/ refractaire populatie te behouden bij patiënten die in de inductie-fase midostaurine hebben ontvangen[21].

IDH1 of *IDH2* mutatie:

Voor zowel de IDH1 remmer ivosidenib[22] als voor de IDH2 remmer enasidenib[23] zijn veelbelovende resultaten zijn gerapporteerd bij patiënten met een recidief of refractaire AML met een *IDH1/2* mutatie (CR/CRi rond de 20-30%), %) in single arm studies. Een gerandomiseerde studie met enasidenib versus “conventional care regimens” in deze patiëntengroep haalde formeel het primaire eindpunt (overall survival) niet, waarbij mogelijk vroege uitval en beïnvloeding van het eindpunt door vervolgbehandelingen meespeelde[24]. Er zijn geen gerandomiseerde data voor ivosidenib in deze context. Gezien het gebrek aan overtuigende gerandomiseerde gegevens hebben de betrokken farmaceuten in 2020 de aanvragen voor registratie door de EMA teruggetrokken. Beide middelen zijn dan ook niet beschikbaar voor deze indicatie.

Men dient alert te zijn op “nieuwe” *IDH1* mutaties, die wijzen op een nieuwe secundaire AML. Deze patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met azacitidine met ivosidenib.

- 6.4. 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.

- 6.5. 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 arseentrioxide (ATO) en ATRA. Re-inductietherapie middels ATO en ATRA leidt tot een remissie bij 85-90% van de patiënten (die eerder met ATRA en chemotherapie zijn behandeld)[25]. Bij een recidief na ATO/ ATRA wordt im principe gereinduceerd met ATRA en chemotherapie. 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 heeft een allogene stamceltransplantatie de voorkeur bij een daarvoor geschikte patiënt. 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 cytarabine intrathecaal toe te dienen (volgens standaardschema).

- Literatuurverantwoording

1. Döhner H, et Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from aninternational expert

panel on behalf of the ELN. Blood. 2022:140:1345-1377.
2. Breems DA et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol. 2005;23(9):1969-1978
3. Bejanyan N, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):454-9.
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. Thol F, et al. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia. Blood 2024 Jan 4;143(1):11-20. doi: 10.1182/blood.2023022481
6. Perl AE et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med. 2019;381: 1728e1740
7. Bouligny, et al. Efficacz of 10-daz decitabine in acute mzeloid leukemia. Leuk Res. 2021 Apr:103:106524. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106524.
8. 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.
9. Du Y, et al. Efficacy and safety of venetoclax and azacytidine combination treatment in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: systematic review and meta-analysis. Hematology. 2023 Dec;28(1):2198098. doi: 10.1080/16078454.2023.2198098. PMID: 37036307
10. 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. 2020 Nov 1;105(11):2659-2663.
11. Báez-Gutiérrez N, et al. Venetoclax combination therapy with hypomethylating agents in young adults with relapsed/refractory acute myeloid leukaemia. Ther Adv Hematol. 2021 Aug 28;12:20406207211040335. doi: 10.1177/20406207211040335. eCollection 2021. PMID: 34471510
12. Petit C, et al. Azacitidine-venetoclax versus azacitidine salvage treatment for primary induction failure or first relapsed acute myeloid leukaemia patients. Eur J Haematol. 2023 Nov 29. doi: 10.1111/ejh.14140. Online ahead of print. PMID: 38031389
13. 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
14. Thol F, et al. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia. Blood. 2024 Jan 4;143(1):11-20. doi: 10.1182/blood.2023022481. PMID: 37944143
15. Schroeder T et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. 2013; 27(6):1229–1235
16. 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. 2016;101:879e883
17. 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
18. Ganguly S, et al. Decitabine in patients with relapsed acute mzeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). Ann Hematol. 2013 Apr;92(4):549-50. doi: 10.1007/s00277-012-1607-y
19. Perl AE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med 2019; 381:1728-1740
20. Perl AE, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583
21. Dumas PY, et. Gilteritinib activity in refractory or relapsed FLT3-mutated acute myeloid leukemia patients previously treated by intensive chemotherapy and midostaurin: a study from the French AML Intergroup ALFA/FILO. 2023 Jan;37(1):91-101. doi: 10.1038/s41375-022-01742-7
22. DiNardo CD, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2386-2398. doi: 10.1056/NEJMoa1716984. Epub 2018 Jun 2.
23. Stein EM, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood 2017 aug 10; 130(6): 722-731
24. De Botton et al, Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/ refractory AML: a randomized phase 3 trial. Blood 2023, PMID: 35714312
25. Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, et al. Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-trans-retoinoic acid

(ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy. Ann Hematol. 20218 Jun 27 (97):1797-180

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 [1].

Respons	Definitie
CR_{MRD-}	CR, MRD negatief (RT-qPCR en/of flowcytometrie, indien een van beiden positief, dan is de patiënt MRD positief)
CR	< 5% BM blasten Geen persisterende circulerende maligne blasten (CAVE: blasten door/ bij regeneratie), geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte Neutrofielen ≥ $1.0x10^9$/L **en** trombocyten ≥ $100x10^9$/L
CRi	Voldoet aan CR-criteria, behalve: Neutrofielen < $1.0x10^9$/L **of** trombocyten < $100x10^9$/L
CRh	< 5% blasten Neutrofielen ≥ $0.5x10^9$/L **en** trombocyten ≥ $50x10^9$/L
Morfologisch 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 < $1.0x10^9$/L **en** trombocyten < $100x10^9$/L
PR	5-25 % blasten in het beenmerg en tenminste 50% afname van het aantal blasten in het beenmerg Neutrofielen ≥ $1.0x10^9$/L en trombocyten ≥ $100x10^9$/L

Van oudsher is de primaire responsbeoordeling gebaseerd op de cytomorfologische beoordeling van het beenmergaspiraat. 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 ziektetijd 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 gevoeligere methode om de diepte van de remissie aan te geven beneden de 5% blasten (CR is voorwaarde voor MRD-meting).
- Het verfijnt de prognose en stuurt vervolgbehandeling bij ELN gunstig (*NPM1*) en 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 (hiervoor is de cut-off waarde of toename in MRD waarbij interventie nodig is, nog niet eenduidig vastgesteld).
- 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 2021[2] een uitgebreid advies ten aanzien van MRD-bepalingen uitgebracht voor flowcytometrie, moleculaire biologie en de klinische toepassing:

Flowcytometrie:

- Integratie van de klassieke LAIP (leukemie geassocieerd immunofenotype) benadering en DfN (different from normal) benadering: Voor begin van een behandeling wordt de LAIP van de dominante leukemie populatie bepaald. Deze LAIP wordt vervolgt tijdens follow-up. Als er geen diagnose materiaal was, of de diagnose LAIP is geëlimineerd, wordt er middels de DfN methode bekeken of er toch nog aberrante cellen te vinden zijn. Als deze ≥0.1% van de witte bloedcellen aanwzig zijn, wordt de MRD-uitslag als positief afgegeven.
- Voor een optimale MRD-meting moet het diagnose-materiaal naar het centrum, dat de follow-up cq. een allogene HCT zal doen om een betrouwbare LAIP populatie te identificeren. Dit geldt in ieder geval zo lang als verschillende assays worden gebruikt.
- Geadviseerd basis MRD-panel (P1): CD7, CD13, CD33, CD34, CD45, CD56, HLA-DR. In totaal zijn 4 buizen nodig.
- De gebruikte test moet klinisch gevalideerd zijn en technisch aan alle voorwaarden gesteld in respectievelijk de ELN- en de CLSI-H62 richtlijn[3]
- Het eerste monster van het beenmergaspiraat dient voor de flowcytometrie gebruikt te worden (binnen 4 dagen, mits juist bewaard)
- Extra aandacht is nodig voor de juiste interpretatie gedurende de regeneratiefase omdat tijdelijk aberrant markers zoals CD56, CD22 en CD15 LAIPs door regeneratie en/ of “stress” tot expressie kunnen komen. (indien dit klinisch relevant is verdient dit vermelding omdat dan het BM onderzoek na 2 weken herhaald moet worden)
- Strategieën om hemodilutie vast te stellen/ in te schatten dienen meegenomen en gerapporteerd te worden (al is niet goed vastgesteld hoe je dit het beste kunt inschatten en hoe het de uitslag beinvloedt – als de indruk bestaat dat het monster van onvoldoende kwaliteit is, dan is een opmerking hierover wenselijk zodat ingeschat kan worden of het onderzoek herhaald moet worden)

Moleculair biologisch:

Gemuteerde *NPM1* MRD

- Mutant *NPM1* is de enige gevalideerde moleculaire MRD merker.
- De standaard assay voor de detectie van mutant *NPM1* MRD is momenteel real-time kwantitatieve PCR (real-time quantitative PCR (RQ-PCR)) op RNA/cDNA
- De mutant *NPM1* MRD RQ-PCR assay is over het algemeen alleen beschikbaar voor mutant NPM1 type A, B en D
- De uitslag van de mutant *NPM1* MRD RQ-PCR assay is het percentage mutant *NPM1* kopieën per *ABL1* kopieën (*ABL1*=referentiegen).
- Voor mutant *NPM*1 geldt een minimale detectiegrens van 1 kopie *NPM1* (in duplo).
- Indien een patiënt in duplo aantoonbaar mutant *NPM1* 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 mutant *NPM1* MRD kopie aantallen $\geq$ 1 $\log^{10}$ tussen twee metingen bij een patiënt met eerder aantoonbare MRD.
- Moleculair recidief is gedefinieerd als de detectie van mutant *NPM1* MRD bij een patiënt met eerder niet aantoonbare MRD. Deze conversie van niet aantoonbaar naar aantoonbaar in bloed of beenmerg dient binnen 4 weken na de eerste meting (zowel in bloed en beenmerg) bevestigd te worden.

De belangrijkste aanbevelingen volgens de ELN2021 ten aanzien van MRD zijn:

NPM1

- Na inductie wordt de mutant *NPM1* MRD bij voorkeur in bloed bepaald, na consolidatie in beenmerg en tijdens de follow up (iedere 3 maanden) in beenmerg.
- Aanbevelingen v.w.b. de mutant *NPM1* MRD threshold na inductie zijn niet opgenomen in de ELN2021 richtlijn. Analyses op basis van HOVON studies laten zien dat *NPM1/ ABL1* MRD >2% een significant verhoogde kans op een recidief geeft[4]. Bij

patiënten met een waarde boven de 2% na inductie wordt daarom aangeraden dit te beschouwen als “aantoonbaar/positief” en onder de 2% als “niet aantoonbaar/negatief” in de context van het maken van de keuze voor consolidatie (zie module 5).

- Bij mutant *NPM1/ABL1* MRD >2% of log reductie van <3-4 na consolidatie/ in follow up moet een geïndividualiseerde behandelingsstrategieën worden overwogen. Patiënten met *NPM1/ ABL1* MRD op laag niveau (*NPM1/ ABL1* MRD <2%) na consolidatie/ in follow hebben geen verhoogde kans op een recidief.

NB: De ELN2021 MRD-aanbevelingen worden momenteel herschreven, met hierin nieuwe aanbevelingen m.b.t. mutant *NPM1/ ABL1* MRD.

FLT3-ITD MRD

- Recent is door meerder onderzoeksgroepen aangetoond dat *FLT3* ITD MRD een heel belangrijke prognostische marker is voor intensief behandelde patiënten met *FLT3* ITD AML. Aanbevelingen voor de toepassing van *FLT3* ITD MRD in de klinische praktijk zullen worden opgenomen in de nieuwe ELN MRD aanbevelingen.
- Bij een positief signaal in de recidief setting dient (indien mogelijk en wenselijk) hierop geageerd te worden. Hiervoor is het belangrijk dat het het materiaal aanwezig is in het centrum waar de consolidatiebehandeling (met name bij HCT) plaats vindt.

PML/RARA

- Bij APL is het behalen van MRD-negativiteit aan het einde van de consolidatie het belangrijkst 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: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022 (9); 140 (12): 1345-1377
2. Heuser M, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party Blood. 2021 Dec 30;138(26):2753-2767. doi: 10.1182/blood.2021013626
3. Cremers, E. M. et al, Validation of assays performed by flow cytometry AND Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI guideline 2021. Chapter 62
4. Vonk C.M. et al. Advantages of a genomic DNA-based next-generation sequencing assay for detection of mutant NPM1 measurable residual disease in AML. Blood Adv. 2024 Dec 9; Online ahead op print. PMID:39637308

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 langetermijnoverleving.	SORT A

Bij hyperleukocytose dienen leukostase en DIC direct behandeld	SORT A

te worden met cytoreductieve therapie met aandacht voor tumorlyse.	

Onderbouwing

Er wordt van hyperleukocytose gesproken als het aantal leukocyten > 100×10^9/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%)
- Tumorlysissyndroom (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 organengevolgen ondervinden van leukostase.

Leukostase kan ook optreden bij leukocyten < 100×10^9/L, met namebij grote blastaire cellen zoals bijvoorbeeld bij een (myelo-) monocytaire 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_2 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:

- Erytrocytentransfusies waar mogelijk uitstellen tot de leukocytose is afgenomen. Indien niet mogelijk, dan transfusie langzaam (à 4 uur) toedienen.
- Trombocytentransfusie indien < $20\text{-}30\times10^9$/L, gezien een verhoogde bloedingsneiging door endotheelschade.
- Diagnostische lumbaalpunctie bij leukocytose $\geq$ 40×10^9/L (na verdwijnen van blasten uit het perifere bloed, bij neurologische klachten meteen bij diagnose) ter beoordeling van CNS-betrokkenheid (met achterlaten van cytarabine of MTX).
- 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 (“vroege”) 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: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022 (9); 140 (12): 1345-1377
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. 2010;115(3):453-474.

3. Röllig C and Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood 2015(may), 125 (21): 3246-3252
4. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012:120:1993-2002.
5. 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
6. Bertoli S. et al. Dexamethasone in hyperleukocytotic acute myeloid leukemia. Hematologica 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, leukocytose ($\geq$ 40 x 10^9/L) en blastaire dendritische cel neoplasie een diagnostische LP (met achterlaten van MTX of cytarabine) te verrichten (indien de blasten uit het perifere bloed geklaard zijn).	SORT nvt ELN-richtlijn

Onderbouwing

Het percentage patiënten met CZS-betrokkenheid bij AML is relatief laag (ca. 1-5%). Het risico op CZS-betrokkenheid is hoger bij focale neurologische klachten (zoals bijvoorbeeld nervus mentalis uitval: 'numbchin') of bij risicofactoren voor CZS-betrokkenheid, zoals bij extramedullaire ziekte (chloroom/ myeloïdsarcoom), hyperleukocytose, blastaire dendritische cel neoplasie.

Daarom adviseert de werkgroep een diagnostische liquorpunctie (morfologie en flowcytometrie) bij:

- Neurologische symptomatologie
- Leukocytose $\geq$ 40 x 10^9/L
- Extra-medulaire ziekte (niet zijnde hepato-splenomegalie)
- Blastaire dendritische cel neoplasie

NB: bij neurologische symptomatologie wordt de lumbaalpunctie direct verricht. In alle andere gevallen wordt gewacht tot na klaring van blasten uit het perifere bloed.

Het ontstaan van 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 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; 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.
2. 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
3. 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
4. Wang H. Arsenic trioxide and mannitol for the treatment of acute promyelocytic leukemia relapse in the central nervous system. 2014; 124: 1998–2000.

- **8.3. Wat is de behandeling van differentiatiesyndromen?** ↑ ↓

Aanbevelingen

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

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 ≥ 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 matig ernstige A-DS.

Ter voorkoming van het A-DS wordt bij een leukocytenaantal van >5×10^9/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 > 10×10^9/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 FLT3 remmer als monotherapie behandeld worden wordt een differentiatiesyndroom (FLT3-DS) gezien. Het FLT3-DS kan direct en tot ca. 90 dagen na het starten optreden. De symptomen zijn aspecifiek 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
- Febriele neutrofiele dermatose
- Botpijn

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 FLT3 remmer onderbroken te worden. De FLT3 remmer kan (in dezelfde dosering) hervat worden indien de symptomen zijn afgenomen tot CTCAE ≤ 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 chemothe- rapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. Blood 2009:113:775-83.
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 dan wel 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	≥ 476 µmol/L	> 25% stijging
Kalium	≥ 6.0 mmol/L	> 25% stijging
Fosfaat	≥ 1.45 mmol/L	> 25% stijging
Calcium	≤ 1.75 mmol/L	< 25% daling
≥ 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 biochemische 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	≤1.5 x ULN	Geen	Geen
1	1.5 x ULN	Geen interventie nodig	-
2	>1.5-3 x ULN	Niet spoedeisende interventie	Een kort, gegeneraliseerd insult, goed gecontroleerde insulten (met medicatie)
3	>3-6 x ULN	Symptomatisch en incompleet gecontroleerd met medicatie of gecontroleerd met bv. defibrillator	Insulten met verminderd bewustzijn, slecht gecontroleerd met gegeneraliseerde insulten
4	>6 x 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 µmol/l), het uitgangsurinezuurgehalte (> 450 µmol/l), LDH (> 4xULN) en de cytotoxiciteit van de behandeling.

Risico-stratificatie volgens Coiffier met betrekking tot AML

- Laag: WBC ≤ 10×10^9/l
- Intermediair: WBC 10-50×10^9/l
- Hoog: WBC ≥ 50×10^9/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 μmol/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 kan het urinezuur vals-verlaagd zijn.

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 ≥ graad 2: overweeg het (tijdelijk) staken van chemotherapie.
- Alkaliniseren 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

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 prediatric 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. 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 (zoals 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 insulten gezien kunnen worden. Bij intraveneuze toediening wordt perifere neuropathie, gegeneraliseerde encefalopathie (somnolentie, verwardheid, geheugenverlies, psychose, insulten) en (acute) cerebellaire toxiciteit met ataxie, nystagmus en dysarthrie gezien. Tekenen vancerebellaire dysfunctie treden vooral tussen dag 3 en 8 na start van de behandeling op en verdwijnenmeestal 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 cytarabineonmiddellijk worden gestopt. Gegevens over het herstarten van hoge dosis (d.w.z. $\geq$ 2000 mg/m^2)cytarabine zijn schaars. In de praktijk wordt cytarabine niet in hoge dosering hervat bij eerdere neurologische toxiciteit.

Bij nier- en leverfunctiestoornissen wordt bij hoge dosis cytarabine de dosering 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 familiaire predispositie, hoe wordt dit gediagnosticeerd en wat zijn de consequenties?

Aanbevelingen

Onderzoek naar genetische predispositie voor het ontwikkelen van AML wordt aangeraden bij een verdachte (familie)anamnese, specifieke klinische bevindingen bij lichamelijk onderzoek en/of bij een mutatie met een VAF > 40% in specifieke genen (zoals *DDX41*, *CEBPA*, *GATA2* of *RUNX1*).	SORT A

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 2022 en in de ELN2022-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*, *DDX41*, *GATA2*, of een *CEBPA*-mutatie gevonden wordt met een VAF $\geq$ 40% dient germline-aanwezigheid van de mutatie uitgesloten te worden. In het geval van een *TP53* mutatie met een VAF $\geq$ 40%, in

combinatie met een familie-anamnese gekenmerkt door frequente tumoren op jongere leeftijd (< 50 jaar) is dit ook het geval. 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 of 'whole exome') sequencing van (kandidaat) predispositie genen (bijvoorbeeld via 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, beenmerg in remissie na kuur 1 of ongekweekte huidbiopten kunnen 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 – dit kan zeer belastend zijn voor patiënt en familie.

Bevindingen, die op een germline-mutatie zouden kunnen wijzen:

Syndroom (mutatie)	Mogelijke manifestaties
Familiair MDS/AML met gemuteerd GATA2 (Emberger syndroom, MonoMac syndroom) (*GATA2*)	Congenitale doofheid, immunodeficiëntie (opportunistische infecties), pulmonale alveolaire proteïnose, cutane of anogenitale wratten, primair lymfoedeem
Familiaire trombocyten stoornis met neiging tot myeloide maligniteit (*RUNX1*)	Trombocytopenie
Trombocytopenie 2 (*ANKRD2*) en trombocytopenie 5 (*ETV6*)	Trombocytopenie
Li-Fraumeni syndroom (*TP53*)	Cerebrale, adrenale en mamma-maligniteiten, sarcoom
Telomeer- ziekte (*TERT*, *TERC* en andere genen)	Cytopenie, vroegtijdig grijs worden, afwijkende reticulaire huidpigmentatie, nageldystrofie, vroege hoofd-/ hals of anogenitale maligniteiten, huidmaligniteiten, orale leukoplakie, longfibrose/ emfyseem, idiopathische levercirrose
Fanconi anemie (*FANCA*, *FANCB*, etc.)	Cytopenie, kleine gestalte, dysmorf gelaat, café-au-lait vlekken, duimafwijkingen, skeletafwijkingen
Diamond-Blackfan anemie (verschillende *RPL* en *RPS* genen)	Anemie, cytopenie, duimafwijkingen, kleine gestalte, dysmorf gelaat
Shwachman-Diamond syndrome (*SBDS*)	Neutropenie, steathorrhoe (exocriene pancreasdysfunctie), kleine gestalte, metaphysaire dysplasie, thoraxdysplasie
Ernstige congenitale neutropenie (*ELANE*, *HAX1*)	Neutropenie
Familair MDS/AML met gemuteerd DDX41 (*DDX41*)	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 (revisie in ontwikkeling)
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 erytrocytentransfusies wordt het landelijke transfusiebeleid gevolgd.	SORT A
G-CSF als toevoeging aan de behandeling van AML met intensieve chemotherapie wordt niet standaard geadviseerd omdat het geen overlevingsvoordeel oplevert en niet kosteneffectief is gebleken.	SORT A
G-CSF verkort de neutropenieduur bij de behandeling met azacitidine/ decitabine in combinatie met venetoclax. En kan na klaring van blasten worden toegevoegd om langdurige neutropenie te voorkomen.	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 surveillancekweken en gebruik van antibiotische profylaxe (vooral bij intensieve therapie):

        - 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)
        - Streptococcenprofylaxe: 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 < 10×10^9/L niet inferieur te zijn aan < 20×10^9/L, mits op individuele basis de grens wordt bijgesteld bij antistollingsgebruik, bloedingen en eventueel ernstige infecties;
    - De tendens is in lijn met de algemene transfusierichtlijn een hemoglobinewaarde > 4,3 mmol/l te accepteren en dan pas te transfunderen. Bij co-morbiditeit, klachten en in de poliklinische setting wordt een transfusiegrens van 5 mmol/L geaccepteerd.
    - Rondom stamcelaferese en -transplantatie dienen bestraalde bloedproducten gegeven te worden.
    - Extra maatregelen ter voorkoming van infecties:
        - Multidisciplinair 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.
        - Geen suppositoria, niet rectaal temperaturen
    - Vrouwen in fertiele leeftijd: of lynestrenol als menstruatieonderdrukking of norethisteron 1 dd 5 – 10 mg (NB: norethisteron verhoogd kans op sinusoidal obstruction syndrome (SOS) bij busulfan)
    - Anti-emetica: ondansetron of granisetron; zo nodig aanvullen met metoclopramide, lorazepam; dexamethason en/ of aprepitant
    - Bij hoge dosis cytarabine (≥ 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 zoals pneumothorax en ritmestoornissen)
    - Goede intake-controle door diëtetiek 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 in de context van intensieve chemotherapie. Derhalve wordt standaardgebruik niet geadviseerd, maar kan het gebruik in specifieke situaties (bijvoorbeeld wanneer in studieverband myelosuppressieve middelen gecombineerd worden met standaard inductiebehandeling) gerechtvaardigd worden. Ook in de context van behandeling met hypomethylerende therapie in combinatie met venetoclax kan bij klaring van beenmerg blasten en langdurige neutropenie G-CSF worden overwogen.

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. 2010;115:453-474

- **10.2 Hoe wordt omgegaan met de psychosociale belasting die een AML en de behandeling hiervan met zich meebrengt?** ↑ ↓

Aanbevelingen

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

Gestructureerde, professionele begeleiding van patiënt en naasten wordt met klem geadviseerd.	SORT C

Onderbouwing

De diagnose AML, de behandeling en de periode daarna kunnen gepaard gaan met milde tot ernstigepsychosociale 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 deRichtlijn "Detecteren behoefte psychosociale zorg" vindt de werkgroep dat basale psychosociale zorg devolgende aspecten omvat:

- Voorlichting (informatie over ziekte en behandeling en over de mogelijke klachten die daardoor kunnen ontstaan; al bij diagnose wijzen op Hematon voor nadere informatie)
- 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 voorpsychosociale en fysieke problemen en verwijzen op grond van gesignaleerde problemen
- Informeren over en stimuleren van zelfmanagement taken en laagdrempelig lotgenotencontact (al bij diagnose wijzen op de mogelijkheden die Hematon biedt ook voor lotgenotencontact en naasten).

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. Metenbetekent ook bespreken van het ingevulde meetinstrument.

Literatuurverantwoording

1. 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 medebepaald 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

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 echeloneringsdocument 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 eenzelfde 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 echeloneringsdocument) 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 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
- Intensieve chemotherapie ter behandeling van AML alleen in echelon A,B,C-HIC ziekenhuizen (conform de huidige situatie)

gegeven mag worden waarbij het minimum aantal van 20 behandelingen per jaar (conform het vigerend echeloneringsdocument) gehaald dient te worden. Onder intensieve chemotherapie wordt ook behandeling met hypomethylerende middelen (HMA) in combinatie met doelgerichte therapie (bijvoorbeeld venetoclax of ivosidenib) verstaan.

- Bij behandeling met een HMA in combinatie met doelgerichte therapie kan na het behalen van een stabiele remissie (afhankelijk van de regionale afspraken) besloten worden om de behandeling in een echelon D ziekenhuis te continueren.
- Alle patiënten die met intensieve chemotherapie (zoals boven beschreven) behandeld worden dienen bij voorkeur wekelijks en tenminste op vaste regionaal overeengekomen momenten in een regionaal MDO besproken te worden
- De regie 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

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

De HOVON-leukemiewerkgroep conformeert 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 vergunningsplichtige 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^2 continu	Dag 1 t/m 7
Daunorubicine	60 mg/m^2	Dag 1 t/m 3

Cyclus 2

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

* Patiënten ≥ 61 jaar krijgen geen daunorubicine

NB: bij aanwezigheid van *FLT3* mutatie (**zie uitleg in module 4.1**):

- Midostaurine 2 dd 50 mg dag 8-21 (zowel cyclus 1 als 2, bij consolidatie middels chemotherapie en tijdend onderhoud gedurende 1 jaar) of
- Quizartinib 1 dd 40 mg cyclus 1: dag 8-21, cyclus 2: dag 7-20, consolidatie met cytarabine: dag 4-17, onderhoud na allogene HSCT 1 dd 30 mg op te hogen naar 1 dd 60 mg (gedurende 1 jaar). NB: dosisaanpassing bij sterke CYP3A4 remmers naar 1 dd 20 mg.

Gemtuzumab ozogamicine gecombineerd met intensieve chemotherapie

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	200 mg/m2 continu	Dag 1 t/m 7
Daunorubicine	60 mg/m2	Dag 1 t/m 3
Gemtuzumab ozogamicine	3 mg/ m^2 (maximaal 5 mg per dosis)	Dag 1,4,7

Consolidatie intensieve therapie

Cyclus 3

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

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

Alternatief: i.p. 3 cycli

Middel	Dosering	Dagen
Cyarabine	1500 mg/m^2 2 dd in 3 uur	Dag 1 t/m 3 *

* Patiënten > 60 jaar cytarabine 1000 mg/m^2

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
Fenytoine Of Diazepam	4 dd 5 mg/kg 1 dd 5 mg/kg 4 dd 5 mg p.o.	Dag -9 Dag -8 t/m -4 Dag -8 t/m -3
Uromitexan (Mesna)	12 mg/kg in een 15 min. gevolgd door 60 mg/kg in 24 uur	Dag -3 t/m -2
Stamcelteruggave		Dag 0

Onderhoudsbehandeling na intensieve therapie

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine	50 mg/m^2 *	Dag 1 t/m 5

* wordt gegeven a 4 weken

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine	300 mg	Dag 1 t/m 14

* wordt gegeven a 4 weken

HMA + venetoclax

Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers

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

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 zoals amiodarone, carvedilol, quinidine

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

Dosering venetoclax per cyclus

Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers

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

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 zoals 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^2 sc 20 mg/ m^2 iv	Dag 1 t/m 7 of 1 t/m 5 + 8 t/m 9 Resp. Dag 1 t/m 5 of 10
Venetoclax	Ramp-up 100 mg* po 200 mg * po 400 mg*po	 Dag 1 Dag 2 Dag 3 t/m 21 of 28**

* Dosisreductie zie bovenstaande tabel "Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers"

** Als bij het beenmergonderzoek op dag 21 het aantal blasten < 5% of het beenmerg hypocellulair (< 10%) is, wordt venetoclax gestaakt, bij > 5% blasten en zonder hypocellulariteit wordt gecontinueerd tot maximaal 28 dagen.

Cyclus 2 start

- Bij persisterende ziekte direct aansluitend aan cyclus 1 (dus dag 29 van cyclus 1)
- Bij responsieve ziekte (blasten < 5%) of hypocellulariteit (< 10%) indien recovery (i.e. neutrofielen > 0,5x10^9/L en trombocyten > 50*10^9/L)

Middel	Responsstatus BM dag 28 voorgaande cyclus	Dosering	Dagen
Azacitidine of Decitabine		75 mg/m^2 sc 20 mg/ m^2 iv	Dag 1 t/m 7 of 1 t/m 5 + 8 t/m 9 Resp. Dag 1 t/m 5
Venetoclax	Responsieve ziekte of hypocellulariteit (<10%)	400 mg* po	Indien recovery vanaf cyclus 1: ≤ 35 dagen: Dag 1 t/m 21 >35 dagen: Dag 1 t/m 14
	Persisterende ziekte	400 mg* po	Dag 1-21 of 28**

* Dosisreductie zie bovenstaande tabel "Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers"
** conform cyclus 1

Cyclus 3 en verder

- Bij persisterende ziekte overweeg behandeling te staken
- Bij recovery indien neutrofielen > 0,5x10^9/L en trombocyten > 50*10^9/L

Middel	Responsstatus	Dosering	Dagen
Azacitidine of Decitabine		75 mg/m^2 sc 20 mg/ m^2 iv	Dag 1 t/m 7 of 1 t/m 5 + 8 t/m 9** Resp. Dag 1 t/m 5**
Venetoclax	Bij voldoende hersteld bloedbeeld is een BM niet nodig, bij verdenking op onvoldoende respons of progressieve ziekte wel BM herhalen.	400 mg* po	Indien recovery vanaf voorgaande cyclus: ≤ 35 dagen: Dag 1 t/m 14 >35 dagen: Dag 1 t/m 7

* Dosisreductie zie bovenstaande tabel "Doseringsadvies ten aanzien van venetoclax in combinatie met CYP3A remmers"
** Bij persisterende cytopenie (onder venetoclax 7 dagen) overweeg dosisreductie HMA (bv azacitidine 100 mg voor 5 of 7 dagen en/of interval verlenging)

Azacitidine + ivosidenib

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine	75 mg/m² sc	Dag 1 t/m 7 of 1 t/m 5 + 8 t/m 9
Ivosidenib	500 mg* po	Dag 1 t/m 28

* Dosisreductie in combinatie met matige of sterke CYP3A remmers naar 1 dd 250 mg

Decitabine

Inductie (tot blasten in beenmerg ≤ 5%)

Middel	Dosering	Dagen
Decitabine	20 mg/ m²	Dag 1 t/m 10

Elke 4 weken

Onderhoud (tot aan progressie)

Middel	Dosering	Dagen
Decitabine	20 mg/ m²	Dag 1 t/m 5

Elke 4 weken

Azacitidine

Middel	Dosering	Dagen
Azacitidine	75 mg/ m² *	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

Refractaire AML of recidiefbehandeling

FLAMSA-RIC

Middel	Dosering	Dagen
Fludarabine	4 dd 30 mg/m^2	Dag -12 t/m -9
Cytarabine	4 dd 2 g/m^2	Dag -12 t/m -9
Amsacrine	4 dd 100 mg/m^2	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^2	Dag 1 t/m 6*
Daunorubicine of Idarubicine of Mitoxantrone	45-60 mg/ m^2 8-10 mg/ m^2 8-10 mg/ m^2	Dag 1 t/m 3 Dag 3 t/m 5 Dag 1 t/m 3

* Patiënten $\geq$ 61 jaar krijgen 3 dagen ipv 6 dagen

MEC

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

FLAG-IDA

Middel	Dosering	Dagen
Fludarabine	30 mg/ m^2	Dag 2 t/m 6
Cytarabine	1500-2000 mg/ m^2	Dag 2 t/m 6
Idarubicine	10 mg/m^2	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^2	Dag 1 t/m 5
Mitoxantrone	12 mg/m^2	Dag 3 t/m 5

Hoge dosis cytarabine

Middel	Dosering	Dagen
Cytarabine	2 dd 3000 mg/ m^2	Dag 1 t/m 6

Gilteritinib

Middel	Dosering	Dagen
Gilteritinib	1 dd 120 mg	Continu

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^2 verdeeld over 2 giften per dag*	Dag 1 t/m 28 of telkens met een week verlengt tot aan CR

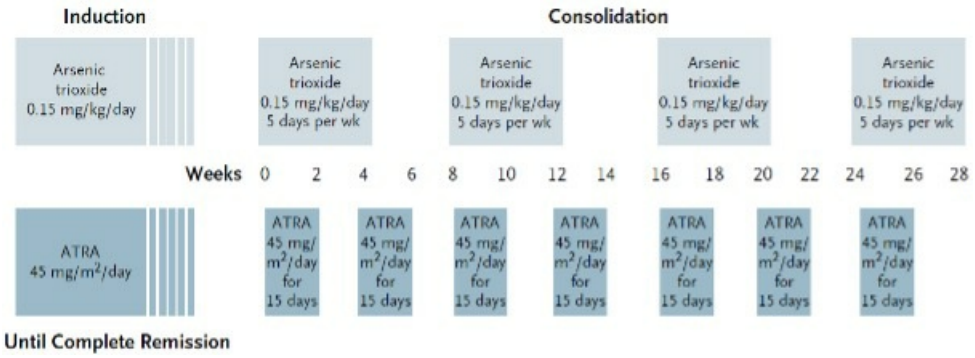
* indien < 25 jaar ATRA 25 mg/m^2 verdeeld over 2 giften i.p.v. 45 mg/m^2

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^2 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 MRD negativiteit (laatste cyclus 1 blok ATRA ipv 2)

* indien < 25 jaar ATRA 25 mg/m^2 verdeeld over 2 giften i.p.v. 45 mg/m^2



APL hoog risico (PETHEMA-schema)

Inductie

Middel	Dosering	Dagen
Idarubicine	12 mg/ m^2	Dag 2, 4, 6 en 8 *
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m^2 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^2	Dag 1 t/m 4
Cytarabine	1000 mg/ m^2	Dag 1 t/m 4
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m^2 verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 15

Consolidatie cyclus 2

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

Consolidatie cyclus 3

Middel	Dosering	Dagen
Idarubicine	12 mg/ m^2	Dag 1
Cytarabine	3 dd 150 mg/ m^2 sc	Dag 1 t/m 4
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m^2 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^2 **	Dag 1 t/m 28 *
MTX	15 mg/ m^2 **	Dag 1 *
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m^2 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 1-1.5x10^9/L dosis halveren, neutropenie < 0,5x10^9/L stop onderhoud tijdelijk, zo nodig dosisreductie MTX bij lever-/ nierfunctiestoornissen conform farmacotherapeutisch kompas

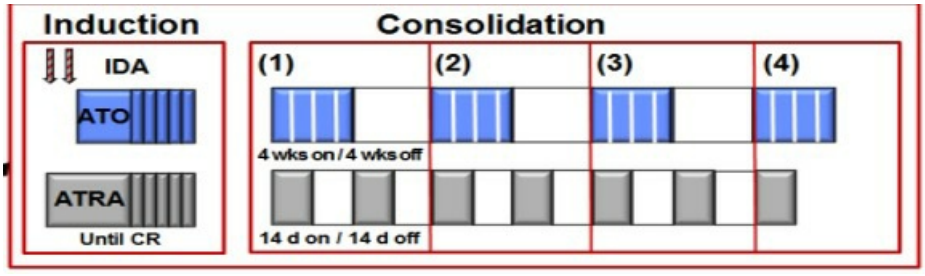
APL hoog risico (APOLLO/ HOVON 138 schema)

Inductie

Middel	Dosering	Dagen
ATO (arseentrioxide)	0,15 mg/kg	Dag 5 t/m 28 of telkens verlengt tot aan CR, maximaal tot 60 dagen na start Idarubicine
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m^2 verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 28 of telkens met een week verlengt tot aan CR
Idarubicine	12mg/m^2	Dag 1, 3 (dag 2 in plaats van dag 3 is ook toegestaan)

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^2 verdeeld over 2 giften per dag	Dag 1 t/m 14 Gedurende 2 weken Gevolgd door 2 weken rust



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 ≤ 50%
- Gedocumenteerde longziekte met een DLCO ≤65% of een FEV1 ≤65% of dyspneu in rust of zuurstofbehoefte of pleurale/ ongecontroleerde longnieuwvorming
- Dialysebehoeftig 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 ≥ 3, niet gerelateerd aan de leukemie
- Ongecontroleerde nieuwvorming

Bijlagen

- **Aml** (56 KB) 0
- **aml1** (242 KB) 0
- **aml2** (133 KB) 0
- **aml3** (338 KB) 0
- **aml4** (324 KB) 0
- **aml5** (216 KB) 0
- **aml6** (34 KB) 0
- **aml7** (34 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-12-om-12.23.52** (124 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-18.52.26** (124 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-18.54.12** (304 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-18.55.15** (190 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-18.56.02** (115 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-18.59.45** (37 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.00.29** (18 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.02.50** (225 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.03.30** (104 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.04.21** (31 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.04.56** (31 KB) 0
- **Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.05.20** (59 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.05.48 (43 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.07.01 (46 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.08.15 (177 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.09.14 (32 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.10.29 (184 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.11.39 (56 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.12.37 (110 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-24-om-19.13.55 (242 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.11.53 (73 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.14.17 (46 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.14.52 (79 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.15.12 (109 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.15.55 (50 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.16.39 (126 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.17.42 (135 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.18.22 (122 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.19.04 (159 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.19.54 (164 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.20.14 (49 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.20.59 (60 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.21.38 (53 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.22.01 (26 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.29.45 (181 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.30.50 (123 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.31.39 (169 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.32.05 (197 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.33.02 (90 KB) 0

Schermafbeelding-2025-06-26-om-21.33.53 (153 KB) 0