

## AML-Behandling Intensive regimer til “Yngre” / “Fit” - Den kliniske, tværfaglige vinkel

Yngre Hæmatologer, OUH, 12. Januar 2018

Peter Kampmann  
Overlæge, Teamleder  
Klinik for Blodsygdomme, Team 2  
Akut Leukæmi, Allogen Knoglemarvstransplantation, Hæmofili

# Akut Myeloid Leukæmi - Lærebogen

- Klonale fejl i knoglemarvens myeloide stamceller
- Ukontrolleret vækst – Klonal evolution
- Ekspansion i knoglemarv med fortrængning af normal marv
- Manglende respekt for marvhule som sit hjem; træder over i blod og evt ind i andre organer
- Giver vævsskade hvor den optræder andre steder
- Generelle følgetilstande; *Fatigue* (uoverkommelighed), *Wasting* (vægttab), *Infektionstendens*, *Blødninger*.
- Komplicerende tilstande; DIC, Tumorlyse, Uratnefropati, Ekstramedullære skader

Men...

- Hvad ville jeg som reservelæge i Hæmatologisk Afdeling gerne have vidst 6 mdr tidligere om **praktisk AML-behandling?**

## AML – Virkelighedens veje til diagnosen

- 53 årig kvinde. Træt, bleg, svedende, feber, blødninger og knuder i hud. Arbejde for 14 dage siden – *”Jeg troede bare jeg havde influenza”*.
- 71 årig mand. Tilfældig blodprøve med lidt lave værdier. Udredes amb, men finder AML i marv – *”kan jeg ikke lige tage 1 uge på tangoworkshop på Bornholm før kemo?”*
- 72 årig kvinde. Behandlet for MDS med Vidaza for 2 år siden. Falder i alle 3 linjer. *”Jeg er træt som et alderdomshjem – jeg tror det er leukæmien du fortalte mig om i starten”*
- 53 årig mand. Mange år med ET. Nu smertende voksende milt, sveder, træt, umoden leukocytose.

## Akut Leukæmi – Altid i vagten, og gerne fredag!

- Fra egen læge eller Medicinsk Afd
- Umoden leukocytose *eller* uforklaret tripeni
- Overflytning Hæmatologisk Afdeling
- Henvisende afdeling bedes forklare pt hvorfor de overflyttes – *lykkes ikke altid.*
  
- Ankommer stressede og ængstelige.
- Behov for hurtig, konkret forklaring på hvad der skal ske.
  
- *Lægevagthold og sygeplejersker står med opgaven*

# Hvad oplever patienten som har fået Akut Leukæmi?

- **En medicinsk trafikulykke!**
- ”Siden du sagde ”Leukæmi” har jeg intet hørt, og jeg kan ikke huske hvordan jeg er kommet fra samtalerummet og hen til min stue”
- Jeg troede bare at jeg havde influenza...
- Er dette min dødsdom?
- Er det noget jeg selv er skyld i?
- Giver jeg det videre til mine børn?
- Kan jeg spise mig ud af det?
- Kan jeg træne mig ud af det?
- Min familie spørger mig om en masse jeg ikke kan svare på...

- Her er hvad patienterne finder på cancer.dk

<b>Overlevelsen ved akut myeloid leukæmi*</b>	<b>Mænd</b>	<b>Kvinder</b>
Efter 1 år	50 pct.	49 pct.
Efter 5 år**	22 pct.	21 pct.

## Svartider – Vi udreder imens vi behandler

- Flow / Markører på blod - 4 timer
- Patologi Marv – akut-svar sent samme eftermiddag
- Patologi Marv – fuld diagnostik 6 hverdage
- t(15;17), t(9;22) – 24-48 timer
- Kromosomanalyse – 12-14 dage
- Gen-analyser – 12-21 dage
  
- Patientens behov for svar – **NU!**
- Vores behov for behandlingsstart – **Snarest!**
- Familiens behov for en plan – **I går!**



# Behandling af Akut Leukæmi

- Give maksimalt tolerabel dosis kemoterapi
- Håbe/forvente at leukæmicellerne er mere skrøbelige overfor cellegift end de normale celler
  - Et kapløb imellem reparationshastighed
- Håbe/forvente at det raske immunforsvar overtager kontrollen igen via immunosurveillance
- Overgå til knoglemarvstransplantation hos højrisikopatienter:
  - Ny blodfabrik
  - Nyt Immunforsvar
  - Immunterapi. GvL & GvH.
  - ...men også nye, kroniske følgesygdomme

# Behandlingsplanlægning

- CVK
  - MUGA
  - LFU
  - Infektionssanerering
  - Vævstype (KIA Profil KMT 1. us)
  - Søskendedata sendes til VTLB og stamcellesektion
- 
- Vurdering af performance
  - Samtale om behandlingsmål, risici og individuel beslutningstagning

## Hvordan hjælper vi tværfagligt?

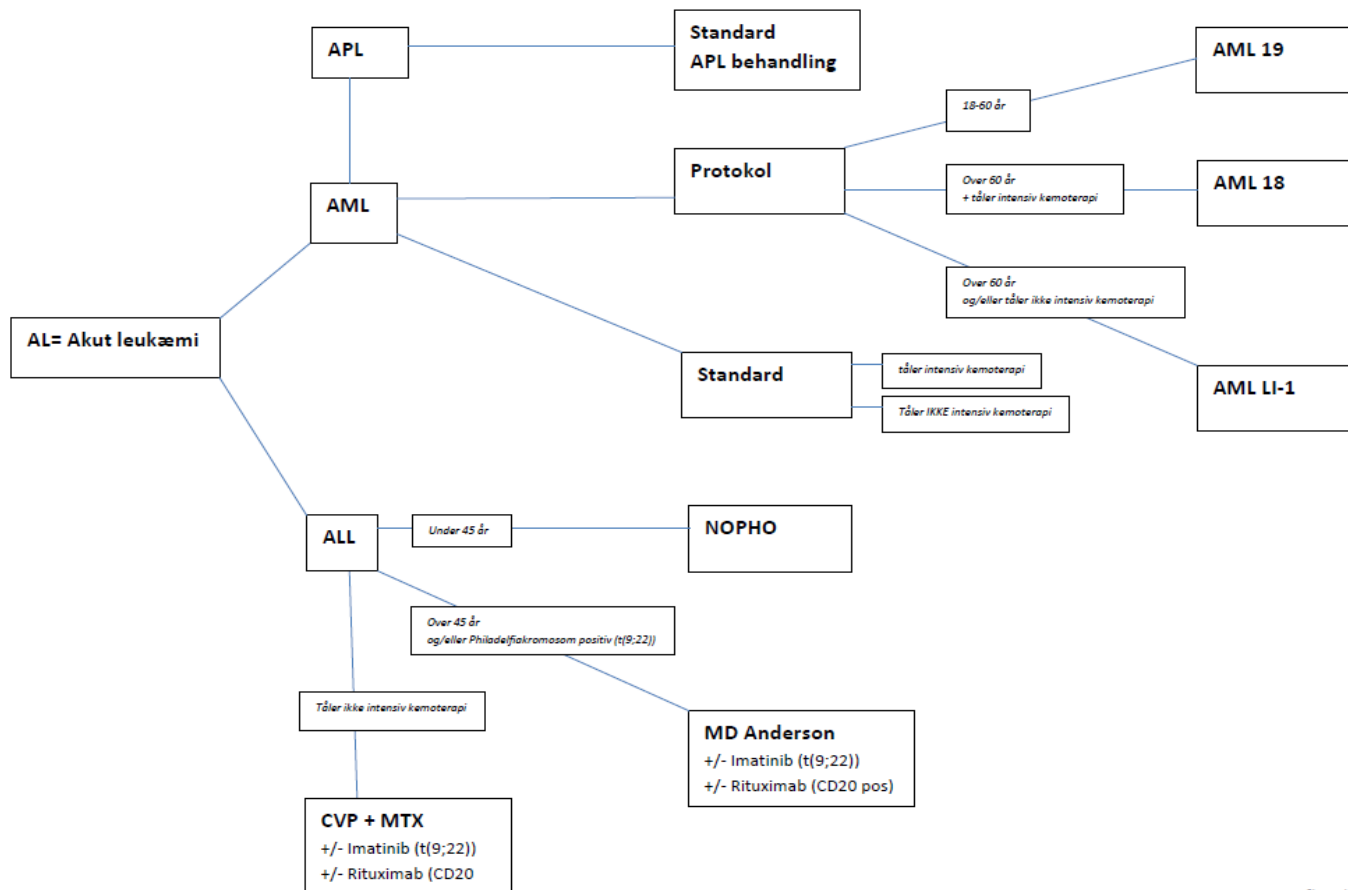
- Gør patienten til "Professionel Leukæmipatient"
- Gør pårørende til ressourcepersoner
- Uddanner dem over 6 uger

*"Mest muligt oppegående, i eget tøj, og ude af hospitalet"*

- *Semiambulant*
- *Hjemmekemo og AB på CADD*
- *Fysioterapi for Akut Leukæmi*
- *GGOP - Rehabiliteringsforløb*

# Behandling af Akut Leukæmi

## Skematisk oversigt over behandling af akut leukæmi



# Patient-egnethed og kemo-tyngde

- Kurativt intenderet
  - Alle op til biologisk 60 år AML19
- Intensiv kemo for ældre
  - 61-75 (76...77...78...?) og Fit! AML18
- Less intensive
  - 70-75+ med passende performance LI-1
- Best Supportive Care / Tidlig palliation
- Sen Palliation

# AML Intensiv Standard i DK

## **Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML)**

### **Anden reviderede udgave (version 3)**

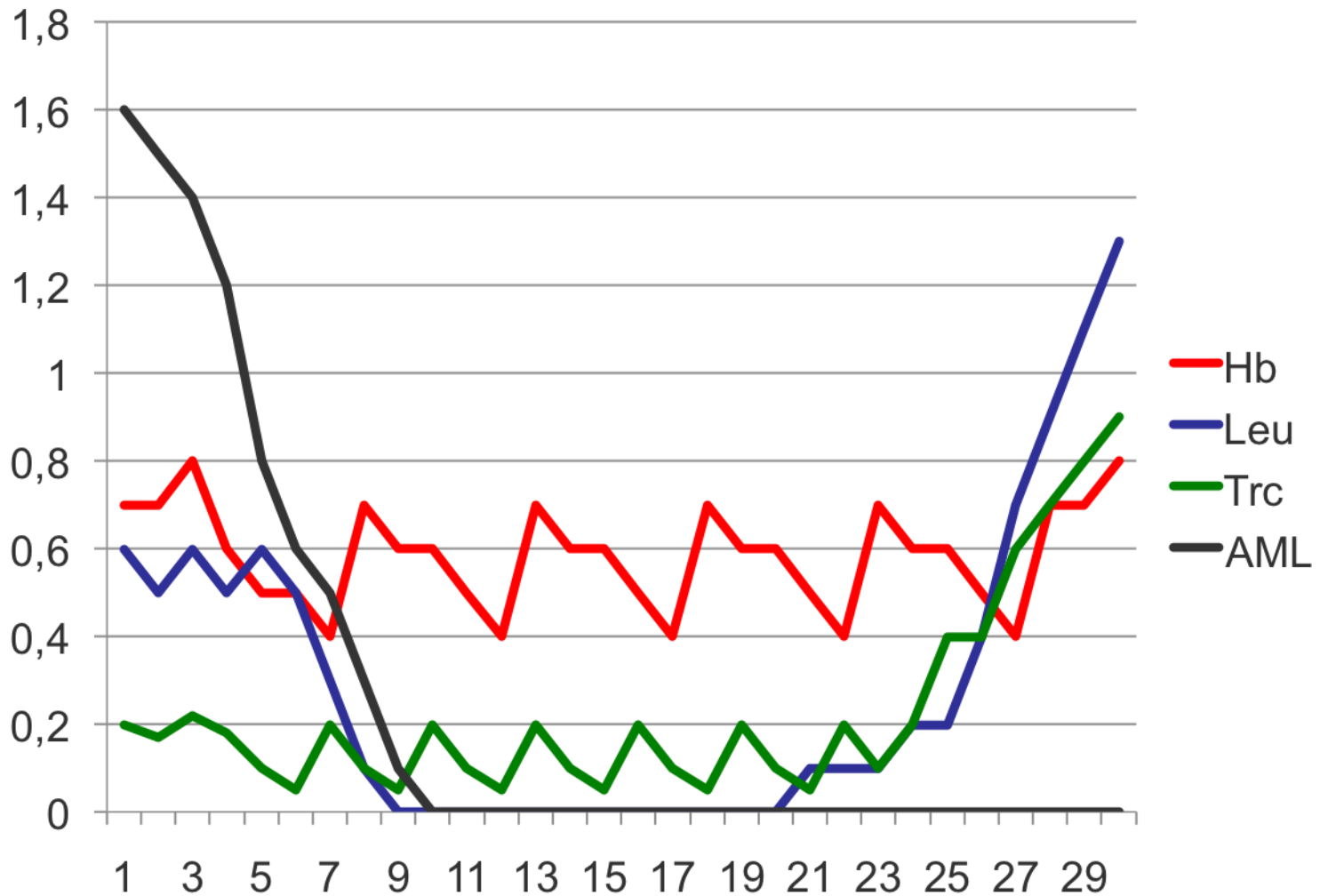
Akut Leukæmi Gruppen i Danmark 2015

- Induktionskemoterapi
  1. serie med DA (Daunorubicin – Ara-C) (3+10)
  2. serie med DA (3+8)
- Konsoliderende kemoterapi
  - 2 serier HD-ARA-C, 3g/m<sup>2</sup>

## Nomenklatur / Slang

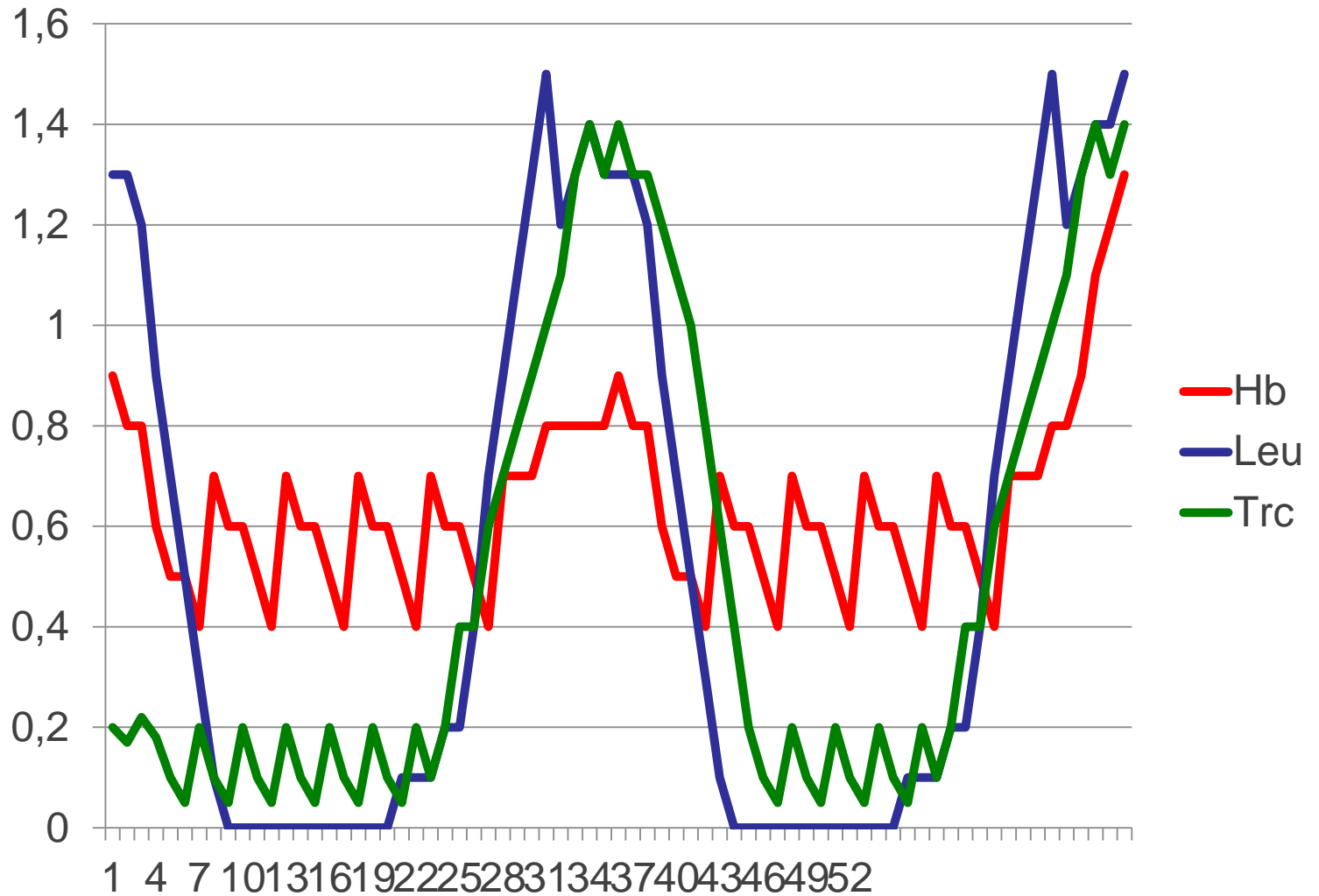
- Induktion
- Re-Induktion
- Konsolidierung
  
- "3+7"
- A = Cytarabin = Cytosinarabinosid = AraC

# AML-Induktion + normale celler





# AML-Konsolidierung Kur 2 + 3

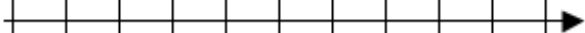




# HD-AraC Konsolidering

Ar:    Dato:																								
Behandlingsdag nr:	0	1		2		3		4		5		6		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Morgen (M) eller Aften (A)		M	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	A											
Cytarabine (3.0g/m <sup>2</sup> ) <sup>1)</sup> I.V. over 4 timer x 2 dgl. dag 1, 3, 5		0	0			0	0			0	0													
Øjendr. Ultracortenol (5mg/ml) 1 dråbe x 4 dgl		0		0		0		0		0		0	0	0	0	0								

# FLAG-Ida Relapsbehandling

År:      Dato:																									
Behandlingsdag nr:		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9														
<u>Fludarabin</u> (30mg/m <sup>2</sup> ) x1, d 2-6 Indgives I.V. over 30 min.			0	0	0	0	0																		
<u>Cytosinarabinosid</u> (2g/m <sup>2</sup> ) <sup>1)</sup> x1, d 2-6. Indgives I.V. over 4 timer på CADD Pumpe			0	0	0	0	0																		
<u>Idarubicin</u> (8mg/m <sup>2</sup> ), x1 d 2-4. Indgives I.V. over 60 min.					0	0	0																		
G-CSF s.c til neutrofil regeneration		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<u>Prednisolon</u> 100 mg x 1 dgl i 6 d			0	0	0	0	0	0																	
<u>Ultracortenol</u> øjendr. 1x 4 daglig		0	0	0	0	0	0	0	0	0															
<u>Tbl. Apurin</u> 300mg	0	0	0	0	0	0	0	0																	
Semi-ambulant AB-profylakse	Startes når neutrocyttal < 0,5 mia/l																								

# Tillægsterapi

- Mylotarg i Kur 2 til CBF-AML t(8;21) og Inv(16)
  - Gemtuzumab ozogamicin
  - Monoklonalt Anti-CD33 med koblet cytostaticum
- IT Triple ved CNS-manifestationer
  - Cytarabin 100 mg
  - MTX 12 mg
  - Solu-Medrol ukonserveret 16 mg
- Midostaurin til FLT-3-ITD-pos
  - **PKC412 (midostaurin) improves overall survival by 23% in global Phase III study of AML patients with FLT3 mutations**
  - Forventet dato for Medicinrådets anbefaling: 30. januar 2018

## Salvage-regimer

- CLAG-M
- MACE
- MIDAC
- Mito-FLAG
- FLEGMA
- Kombinere dét fra hylden, som patienten ikke har fået før... hvis almentilstanden tillader det.

# Bivirkninger ved Akut Leukæmi og behandling – Hvad siger patienterne?

- Behandlingsdagene
  - Relativt mildt. "Kemotømmermænd"
- Peniperioderne
  - "Nu gik det lige så godt"
  - "Hvis jeg ikke var syg i forvejen, skulle du nok gøre mig det 😊"
- Tidlige følgetilstande
  - "Min krop fungerer bare ikke som den plejer – er det normalt?"
- Senfølger
  - "Efter 1 år er jeg ca 90 procent mig selv"

## AML Leukæmi behandling - bivirkninger

- ”*Kemo-hjerne*” – behov for ”familiesekretær / sekundant”
- Obstipation først, dernæst diarré - ”*kemo-mave*”
- Kvalme, mundtørhed, mucositis (Ida)
- *Wasting* af muskelmasse
- Udslæt – ”Cytarabinudslæt” Dag 7-17
- Fatigue / ”*kemotømmermænd*”
- Ændret Body-image og hårtab
- Nedsat fertilitet
- Cardiomyopati – Antracyclinbetinget (Ida, Mito, Dauno)
- Nyrepåvirkning - Fludarabin
- Myelodysplasi – DNA-skader fra kemoterapi
- Cytarabin-betinget cerebellar ataxi



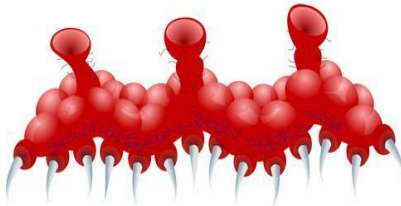
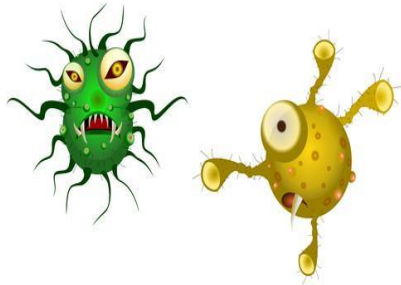
## Er AML-patienter indlagt?

- Før 2007: JA!
- Nu:
  - Indlagt i akut udredning (1-7 dage)
  - Akut fase af behandling (1-5 dage)
  - 1. Induktionskur under tumorlyserisiko (1-5 dage)
  - Infektioner (Variabelt)
- Ellers:
  - Ambulant kemo på CADD-pumpe
  - Semi-ambulant i peni-perioder
  - Kur 2-4 ren ambulant – indtil infektioner

# Hvorfor semiambulant behandling?

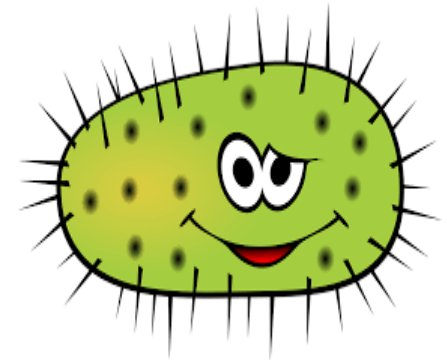
- Reducere forekomst af hospitalserhvervede infektioner
- Bedre/opretholde ernæringsstatus
- Bedre livskvalitet
- Bevare/øge performance status
- Fremskynde tilbagevenden til arbejdsmarked ( end behandling
- Reducere samlet omkostninger ved behandling





## Semiambulant

- Neutrofile under 0,5, trombocytter under 15
- Risiko for infektioner
- Risiko for blødninger
- Acceptabel compliance og klinisk tilstand
- Fremmøde 3 gange ugentligt



## Oplæring i CVK

- Selv passe hygiejne
  - Dokumenteret færre infektioner
- Selv skylle Hickmann for at undgå clotting
  - Færre ekstra fremmøder til sygeplejeprocedure
- Selv tage blodprøver
  - Hurtigere procestid, kortere fremmødetid
- Selv koble sig af CADD pumpe hjemme
  - Undgår at møde ekstra for at skulle koble af

## Patienten henter TK-pools i Blodbanken

- Projekt i 2008-2010
- Mindre ventetid for patient
- Færre personaleressourcer
- *”Enhver fasionista har da en pose trombocytter i håndtasken!”*

# PACE-AL

- Fase II forskningsprojekt RH + Herlev
- AML semiambulant
- Randomisering
  - Intervention: Individuel Fys Man-Ons-Fre
  - Kontrol: Std-henvisning til genoptræning
- ”1 TK + direkte i Fitness”
- Resultat:
  - Større muskelmasse (mindre wasting)
  - højere performance
  - hurtigere recovery

## PUST! PEP-fløjte til AML i peni

- Early warning and prevention of pneumonia in acute leukemia by patient education, spirometry, and positive expiratory pressure: A randomized controlled trial. Tom Møller, Claus Moser, Lis Adamsen, Grith Rugaard, Mary Jarden, Tina S. Bøtcher, Liza Wiedenbein, and Lars Kjeldsen
- A cross point at 80-76% of the personal FEV1 reference value showed high sensitivity and specificity on pneumonia development.

## En dag i ambulatoriet

- Trækker selv blodprøver
- Måler værdier
- Henter selv evt. trombocytter
- Sygeplejekonsultation
- Transfusioner, tidlig opsporing af infektioner
- Medicinudlevering
- FYS træning



**Godt  
du spør'**



## Landsdækkende AML-protokol

- **Ude godt – Hjemme bedst**

*-sikker ambulant behandling af patienter med Akut Myeloid Leukæmi med systematisk patientinvolvering – et landsdækkende udviklingsprojekt*

## Landsdækkende AML-protokol

- Samarbejde imellem alle 6 AML-afdelinger i DK
- Samling af erfaringer og "lokale traditioner"
- Ensretning og fund af fællesnævnerne i behandling
- Udbredelse af Hjemmekemo på CADD Solis pumpe
- Livskvalitetsdata, peni-varighed, indlæggelser, infektioner, komplikationer, feasibility

## Tilbage til start...

- Hvad ville jeg som reservelæge i Hæmatologisk Afdeling gerne have vidst 6 mdr tidligere om **praktisk AML-behandling?**

Tak for opmærksomheden 😊