DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Udredning og behandling af patienter med Kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML)

Akut Leukæmi Gruppen (ALG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 2.0

Fagligt godkendt
24.09.2026 (Akut Leukæmi Gruppen | ALG)

Administrativt godkendt
26.10.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.12.2029

Indeksering
CMML, Prognose, Behandling

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5

Diagnostik og prognostiske undersøgelser 5
Behandling 6
Supplerende overvejelser vedr. diagnostik og behandling af CMML 7
Særlige situationer 8
Akutte situationer 8
Behandling af refraktær og recidiv sygdom 9
Opfølgning 9

3. Introduktion 11

Formål 11
Patientgruppe 11
Målgruppe for brug af retningslinjen 11

4. Evidensgrundlag 12

Diagnostik og prognostiske undersøgelser 12
Behandling 17
Supplerende overvejelser vedr. diagnostik og behandling af CMML 21
Særlige situationer 22
Akutte situationer 22
Behandling af refraktær og recidiv sygdom 23
Opfølgning 23

5. Referencer 25

6. Metode 28

Litteratursøgning 28
Litteraturgennemgang 28
Formulering af anbefalinger 28
Interessentinvolvering 28
Høring 28
Godkendelse 28
Forfattere og habilitet 28
Plan for opdatering 29
Version af retningslinjeskabelon 29

7. Monitorering 30

8. Bilag 31

9. Om denne kliniske retningslinje 32

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer. Alle ændringer anføres kort i tabellen nedenfor (”Nyt siden version x.x”).

Tabel 1 - Nyt siden version 1.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
	Titel	Udredning og behandling af patienter med Kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML)
2. Anbefalinger		Punkt 1-3 ændret efter ny klassifikation WHO2022.Tekstindhold i punkt 4- 45 er tekst optimeret. Tidl opsummerende beslutningstagning er udgået. Enkelt ny prognostisk score tilføjet iCPSS.
4. Evidensgrundlag		
	Praktiske overvejelser	Instruks bør afkortes yderligere ved næste revision i 2029
6. Metode		
	Godkendelse	ALG styregruppemøde 24.sept 2026
	Behov for yderligere forskning	Altid
	Forfattere og habilitet	Repræsentanter fra alle 9 behandlingsenheder samt 2 af de diagnostiske enheder har deltaget i arbejdsgruppen. Ingen inhabilitet

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. Ved vedvarende absolut monocytose > 0,5 mia/l og relativ > 10% perifer blod monocytose bør der undersøges for CMML (A)

2. Diagnostiske undersøgelser af CMML skal udføres, så følgende prognostiske undertyper af CMML kan identificeres WHO2022 (A):

    a) CMML-1: <5 % blaster i perifert blod og <10 % blaster i knoglemarven,

    b) CMML-2: 5-19 % blaster i perifert blod og 10-19 % blaster i knoglemarven.

3. Det vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at diagnosen CMML skal stilles ud fra en samlet vurdering af morfologisk undersøgelse af blod og knoglemarv samt anvendelse af relevant immunhistokemi eller flowcytometri og ved behov karyotypering / NGS (D)

4. Blod- og/eller knoglemarvsaspirat skal undersøges med flowcytometri inkluderende monocytpopulationsundersøgelser (D)

5. Cytogenetisk undersøgelse med undersøgelse af minimum 20 metafaser er obligatorisk. Hvis ikke et sufficient antal metafaser kan undersøges eller hvis der ses 1 eller 2 metafaser med +8 eller – 7 kan der laves flourescence in situ hybridizering (FISH) med centromer prober for kromosom 7 og 8 analyse (D)

6. Alle patienter med CMML skal have lavet et myeloidt Next generation sequencing NGS-panel af hensyn til prognosticering ved sygdommen (D). NGS panel bør indeholde mindst 20 gener inkluderende (ASXL1, NRAS, RUNX1 og SETBP1) som er af betydning for anerkendte risikoscorings systemer hos patienter der er kandidater til at blive allogent stamcelletransplanteret (A). Ud over prognosticering kan NGS panelet være afgørende for korrekt diagnose i tvivlstilfælde også for udelukkelse af Ph´neg myeloproliferativ neoplasi i form af særligt myelofibrose (JAK2, CALR, MPL). Hos mænd med inflammationssymptomer kan der overvejes supplering med UBA1 mutationsundersøgelse til udelukkelse af VEXAS syndrom hvis genet ikke indgår i det anvendte NGS panel (D)

7. *BCR-ABL1* genrearrangementsundersøgelse kan gennemføres ved mistanke om CML. I de få tilfælde hvor der er eosinofili bør sjældne gen rearrangementer såsom *FIP1L1-PDGFRA* og *PDGFRB* undersøges. M4 AML bør overvejes og *NPM1* status bør foreligge (D)

8. CMML-sygdommen skal klassificeres ud fra WHO 2022 kriterierne inklusive Myelodysplastisk (MD)/Myeloproliferativ (MP)- CMML-kategorisering (D)

9. CPSS-mol er aktuelt valgt i Danmark til detaljeret risikostratificering af CMML. Der findes andre CMML risikostratificeringsmodeller GFM CMML, Mayo Molecular Model, BLAST, IPSS-M eller iCPSS (D)

10. Den generelle sygdomsstatus og performancestatus, der tager højde for både sygdoms- og patient-relaterede faktorer, bør indgå i risikostratificeringen og den kliniske beslutningstagning ved CMML (D)

Behandling

11. CMML-patienter uden blastophobning og asymptomatiske cytopenier eller tegn på betydelig myeloproliferation kan observeres uden behandling med såkaldt watchful-waiting strategi. Behandling kan indledes typisk ved symptomatisk splenomegali, eller ved extramedullær sygdom typisk i huden (kan være tilstede uden det opfylder kriterier for myeloidt sarkom) eller ved serositter svt pleura, pericardium eller ved ascites (D)

12. Allogen Hæmatopoietisk celletransplantation (ALLO HCT) kan tilbydes patienter jf. DHS nationale rekommandationer (A). Transplantation kan overvejes typisk hos patienter med højrisiko sygdom samt lav risikopatienter med prognostisk ugunstige markører såsom svære cytopenier, flere prognostisk ugunstige somatiske mutationer (specielt ved mutation i *ASXL1, RUNX1, SETBP1, NRAS*) (B). Cytoreduktiv behandling kan tilbydes før allogen HCT (D)

13. Intensiv kemoterapi er ikke indiceret, medmindre det gøres hos CMML-2 patienter som bridging forud for ALLO HCT, eller hvis der er sygdom biologisk meget tæt på AML M4 med fund af Auer stave eller *NMP1* mutation (D). Værdien af demethylerende behandling frem for intensiv kemoterapi forud for ALLO HCT er ikke endeligt afklaret og vil bero på en individuel vurdering (D)

14. Patienter der ikke er kandidater til ALLO HCT kan tilbydes demethylerende behandling i henhold til den registrerede indikation for azacytidine dvs. til patienter med MD-CMML med mere end 10% blaster (B). Til patienter der har blast tal under 10% med behandlingsbehov vurderet ud fra kliniske tegn til progression af grundsygdom såsom serøse manifestationer eller paraneoplastiske fænomener kan det overvejes at bruge azacitidin (D). Når behandlingen ønskes brugt på denne indikation vil det typisk være efter konference beslutning og efter godkendelse fra regional lægemiddelkomite.

15. Patienter med mere end 5% blaster og udtalte cytopenier eller som har myeloproliferation (MP CMML-patienter) kan overvejes behandlet med azacytidine som led i klinisk forsøgsprotokol og ellers efter godkendelse fra regional lægemiddelkomite (D)

16. Hydroxyurea kan tilbydes som behandling af proliferativ patienter (MP-CMML) hvor der ikke er betydelig cytopeni eller overskud af blaster (A). Klinisk beslutning om indledning af behandling afhænger af symptomatologi og komorbiditet (D)

17. Erythropoietin stimulerende agens (ESA) kan forsøges brugt til transfusions- krævende CMML-patienter med anæmisymptomer og lavt serum EPO-niveau under 200 (B)

18. Blodtransfusioner kan gives ud fra individuelt fastsatte transfusionsgrænser. Ved tiltagende transfusionsbehov bør det overvejes, om der er mangeltilstand, hypersplenisme, blødning, hæmolyse eller ygdomsprogression (D)

19. Jernkeleringsterapi kan tilbydes til transfusionskrævende CMML-patienter med lavrisiko sygdom med et ferritin niveau over 1000-1500 ng/ml og efter ca. 25 blodtransfusioner. Der skal dog være en forventet restlevetid over 2 år. Behandlingen gives jf. MDS NBV (D)

20. Ved udtalt trombocytopeni kan en kort steroid-kur forsøges mhp om der kan være tale om CMML-associeret immun trombocytopenisk purpura, særligt hvis der ikke samtidig er anæmi eller blastøgning (D)

21. TPO agonist behandling kan forsøges på specielt thrombocyt transfusionskrævende lavrisiko CMML patienter vurderet ud fra CPSS-mol score samt i specielle situationer med specielt påkrævende behov for blodfortyndende behandling over en længere periode (D)

22. Ruxolitinib behandling kan overvejes til patienter med splenomegali og/eller symptomgivende CMML (D)

23. CMML-patienter bør så vidt muligt inkluderes i kliniske behandlingsprotokoller, og meget gerne i specifikke CMML-behandlingsprotokoller (D)

Supplerende overvejelser vedr. diagnostik og behandling af CMML

24. Kurativt intenderet behandling – kræver forventet allogen stamcelletransplantation(A)

25. Ved kurativt intenderet behandling tilpasses denne alder, ECOG PS og komorbiditet samt CMML subtype. Behandlingen består af: Azacitidin 100 mg/m2 s.c. daglig i 5 dage eller Azacitidin 75 mg/m2 s.c. daglig i 7 dage gentaget hver fjerde uge i typisk 4-6 cykler før evaluering af respons – dog opmærksomhed på eventuel progression eller mistanke om hypoplasi pga. toksicitet. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier (D). Denne behandling vælges typisk til pt med leukocytter under 13 mia./l. Ved manglende effekt kan det overvejes at tilbyde klassisk induktion som ved Akut myeloid leukæmi (D)

26. Til pt med leukocyttal over 13 mia./l kan gives klassisk AML induktionsbehandling. Der henvises her til NBV vedr AML (D)

27. Hvis Allogen stamcelletransplantation undlades er der ikke tale om kurativ behandling(A).

28. Som ikke kurativ behandling kan ligeledes vælges:

    a) Azacitidin 100 mg/m2 s.c. daglig i 5 dage el Azacitidin 75 mg/m2 s.c. daglig i 7 dage gentaget hver fjerde uge. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B)

    b) Til patienter med recidiv efter demethylerende behandling kan det overvejes at tilbyde lavdosis cytarabin 20 mg s.c. 2 gange dagligt i 7-10 dage eventuelt administreret yderligere 7 dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Længerevarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission der kan opnås indtil efter 4 behandlinger. Anbefales ikke ved højrisiko cytogenetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B)

    c) Leukæmikontrollerende behandling: For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea op til 500 mg - 6 g dagligt (B)

29. Response kriterier følger 3 konsensus publikationer fra IWG 2018, IWG 2023 og de såkaldte Savona kriterier 2015 der er etableret og validerede ved MDS, CMML hhv MDS/MPN-kriterier kan med fordel bruges med henblik på responsevaluering med specielt fokus på overall survival (OS), progressions fri overlevelse eller event-fri survival i forbindelse med kliniske studier (D)

30. Understøttende behandling.

    a) Understøttende behandling til patienter behandlet med kurativt intenderet behandling hvor der er givet intensivt kemoterapi regime kan foregå i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen så længe

trombocyttal er under 15. Patienter der behandles med demethylerende behandling ses ud fra transfusionsbehov med blodprøver indledningsvis minimum ugentligt (D)

b) For begge grupper gælder

i. Blødningsprofylakse: individuelt vurderet gives trombocytpool ved trombocyttal under 15 mia./l samt ved klinisk blødning.

ii. Infektionsprofylakse:

Antibakteriel profylakse (fra induktion til regeneration (>0,5 mia. neutrofile/l), ved efterfølgende kure så længe neutrofiltal er under 0,5 mia. neutrofile(l), en af følgende:

a) Amoxicillin/clavulansyre 1 stk x 3 samt ciprofloxacin 500 mg x 2

b) Levofloxacin 500 mg x 1

c) Movifloxacin 400 mg x 1

Antifungal profylakse:

a) Posaconazol 300 mg x 1 til patienter der ikke er i remission

Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen knoglemarvstransplantation (D)

c) Understøttende behandling ved patienter i ikke-kurativt intenderet kemoterapeutisk behandling eller kun understøttende behandling:

i. Trombocyttransfusion ved klinisk blødning

ii. Infektionsprofylakse kan forsøges ved ophobning af infektioner men vil ofte være virkningsløs

iii. Blodtransfusioner bør gives efter anæmisymptomer og følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens anbefaling

iv. Leukæmikontrollerende behandling:

v. For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea fra 500 mg op til 6 g dagligt (D)

Særlige situationer

31. Myeloidt sarkom hos patienter med CMML klassificeres som AML og der henvises til AML NBV for dette (A)

32. CNS-leukæmi behandles hos patienter med CMML jf. AML NBV (D)

Akutte situationer

33. Alvorlig serosit – perikardit, pleuraeffusion og ascites. Behandling af grundsygdommen om muligt jf. ovenfor er grundlaget for bedring i tilstanden. Endvidere overvejes i den akutte fase Ruxolitinib og steroid kur samt tillæg af Colchicin 500 mg x 2-3 dagligt til at dæmpe cytokinstorm der er drevet af inflammation specielt ved perikardit. Overvej centese og i givet fald dette gøres sendes der materiale til cytologisk og flowcytometrisk us. (D)

34. Leukostase kan ses ved CMML ved leukocyttal på 50-100 mia./l. Behandles med enten, tbl. Hydrea 4 - 8 g dgl. eller med iv Cytarabin 1-2 g afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er. Opmærksomhed på at anden inflammationstilstand kan være medvirkende. Infektionskontrol vil eventuelt være det der kan skabe kontrol over leukostasen (D)

35. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ion-ca. og høj phosphat. Tilstanden ses næsten kun men ikke obligat ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 7,5 mg iv som engangsdosis. Kan gentages (D)

36. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til CMML der kan ses når sygdommen er ved at overgå til en AMML (se særskilt instruks vedr. dette). Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj (D)

37. Feber i neutropeniperiode (neutropen feber) kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, ofte penicilinase resistent penicillin kombineret med penicilinasehæmmer samt gentamycin (D)

Behandling af refraktær og recidiv sygdom

38. Ved refraktær sygdom og ønske om kurativt intenderet behandling med allogen stamcelle transplantation: Behandles jf AML NBV. (D)

39. Recidiv efter knoglemarvstransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) med henblik på at opnå GVL effekt (D)

40. Hos patienter der ikke er egnede til kurativt intenderet behandling, vil ofte eneste tilbageværende behandling være understøttende behandling som beskrevet ovenfor (D)

41. Der foreligger december 2025 lovende fase 1 og 2 data der er publiceret i abstract form der taler for behandling med azacitidin og venetoclax til udvalgte CMML-2 patienter. Der pågår fremdeles studier. I givet fald det ønskes brugt bør det ske i forskningsstudier. Det er generelt for tidligt at tag venetoclax i brug. Dog kan det overvejes til udvalgte patienter der er ved hastigt at udvikle AML med 20% myelomonocytære blastekvivalenter og hvor der stiles mod kurativ behandling med knoglemarsvtransplantation, men intensiv kemoterapi vurderes at være for toksisk. Behandling gives rettelig efter AML NBV (D)

Opfølgning

42. Overvågning under behandling:

    a) Patienter med leukocytose:

        i. Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, phosphat, i-ca) 1-2 x dagligt kan være nødvendigt (D)

        ii. Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol (D)

    b) Knoglemarvsprøver ved regeneration efter første serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom (D)

    c) Remissionsvurdering under kurativ og ikke-kurativ intenderet behandling efter klinisk skøn, ex efter 2-4 serier lavdosis cytarabin og efter 4-6 og 9 serier azacitidin (D)

43. Overvågning efter behandling: Patienter der er allogent transplanteret følges i henhold til allogene retningslinjer (D)

44. Patienter i behandling

    a) Fortsætte denne frem til regelret progression uden fornyet remissionsvurdering medmindre der tilstøder tvivl om respons (D)

    b) Patienter der ikke modtager anden behandling end tablet hydrea følges ud fra behandlende læges individuelt tilpassede vurdering (D)

45. Patient der har fredelig CMML-1 kan følges med blodprøver hver tredje måned og årlig klinisk kontrol medmindre der er identificeret prognostisk ugunstige markører der kan fordre hyppigere kontrol (D)

3. Introduktion

Kronisk MyeloMonocytær Leukæmi (CMML) er en sjælden blodkræftsygdom. CMML opstår ved malign transformation af hæmatopoietiske stamceller eller myeloide progenitorceller (1, 2). Der er påvist mutationer i gener med betydning for myelopoiesen herunder i epigenetisk regulerende gener, gener af betydning for spliceosomet, transcriptionsfaktorer og signal reguleringsveje.CMML er en sjælden sygdom med en incidens på 1/100.000 og på 3/100.000/år i befolkningen over 60 år (3). Mand:kvinde ratio er 2:1, median alder ved sygdomsdebut er typisk 70 år. I Danmark er median alderen 76 år (4). 15-20 % transformerer til Akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommen har typisk karakteristika fra både myeloproliferativ og myelodysplastisk sygdom (5).

Forløbet for en CMML-patient kan være et hurtigt fremadskridende knoglemarvssvigt, men der er ofte tale om en kronisk progredierende tilstand. Median overlevelse er 3 år, hvor de primære dødsårsager er progression til AML eller konsekvens af cytopenier (6). En gruppe af CMML-patienter har imidlertid en mere fredelig sygdom, og de kan følges uden tegn på progression gennem en årrække. Der er ifølge Akut Leukæmi gruppens data baseret på 398 sygdomstilfælde en estimeret 1, 3 og 5 års overlevelse på hhv. 76.0, 47.9 og 35.8 % for den samlede gruppe af alle CMML-patienter (4).

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål er at understøtte relevant udredning og behandling af patienter med CMML.

Patientgruppe

Patienter mistænkt for og diagnosticeret med CMML, med henblik på at sikre relevant diagnostik og behandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

I denne retningslinje er det nye format, som RKKP har introduceret i 2018, anvendt. Arbejdsgruppens mål har været at opdatere den forrige version og at udgive en klinisk anvendelig retningslinje, der samtidig opfylder formalia. Læseren vil således finde, at kapitel 1, der giver praktiske anvisninger til reel behandling af patienter med CMML, er fuldt opdateret og forhåbentlig brugbart. Derimod vil læseren finde, at visse emner i kapitel 3-5 er mere summarisk berørt og bygger på opsummeringer fra ALG AML-retningslinjen, NMDS gruppens guidelines, ELN guidelines og tidligere CMML-instruks fra ALG. Der er fremdeles brug for en afkortning af den omfattende retningslinje samt gøre sproget mere letlæseligt og brugervenligt, hvilket vil være fokus for de kommende revisioner.

4. Evidensgrundlag

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. Ved vedvarende absolut monocytose > 0,5 mia/l og relativ > 10% perifer blod monocytose bør der undersøges for CMML (A)

2. Diagnostiske undersøgelser af CMML skal udføres, så følgende prognostiske undertyper af CMML kan identificeres WHO2022 (A):

    a) CMML-1: <5 % blaster i perifert blod og <10 % blaster i knoglemarven,

    b) CMML-2: 5-19 % blaster i perifert blod og 10-19 % blaster i knoglemarven.

Ad anbefaling 1-2

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2).

3. Det vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at diagnosen CMML skal stilles ud fra en samlet vurdering af morfologisk undersøgelse af blod og knoglemarv samt anvendelse af relevant immunhistokemi eller flowcytometri og ved behov karyotypering / NGS (D)

Ved monocytose > 1 mia/L kan diagnosen stilles uden flowcytometri eller klonalitetsundersøgelser, men ved monocytose < 1 mia/L skal der påvises klonalitet ved karyotypering eller molekylært, og morfologi samt immunhistokemi er ikke nok til at stille diagnosen CMML ifølge WHO klassifikationen. Det er en vanskelig diagnose, og immunhistokemi er svær at vurdere ved CMML.

Ad anbefaling 3

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på konsensusvurderinger fra internationale eksperter.

4. Blod- og/eller knoglemarvsaspirat skal undersøges med flowcytometri inkluderende monocytpopulationsundersøgelser (D)

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på konsensusvurderinger fra internationale eksperter. Undersøgelse på blod mangler validering.

5. Cytogenetisk undersøgelse med undersøgelse af minimum 20 metafaser er obligatorisk. Hvis ikke et sufficient antal metafaser kan undersøges eller hvis der ses 1 eller 2 metafaser med +8 eller – 7 kan der laves flourescence in situ hybridizering (FISH) med centromer prober for kromosom 7 og 8 analyse (D)

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på konsensusvurderinger fra internationale eksperter.

6. Alle patienter med CMML skal have lavet et myeloidt Next generation sequencing NGS-panel af hensyn til prognosticering ved sygdommen (D). NGS panel bør indeholde mindst 20 gener inkluderende (ASXL1, NRAS, RUNX1 og SETBP1) som er af betydning for anerkendte risikoscorings systemer hos patienter der er kandidater til at blive allogent stamcelletransplanteret (A). Ud over prognosticering kan NGS panelet være afgørende for korrekt diagnose i tvivlstilfælde også for udelukkelse af Ph´neg myeloproliferativ neoplasi i form af særligt myelofibrose (JAK2, CALR, MPL). Hos mænd med inflammationssymptomer kan der overvejes supplering med UBA1 mutationsundersøgelse til udelukkelse af VEXAS syndrom hvis genet ikke indgår i det anvendte NGS panel (D)

Ad anbefaling 6

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på at der i flere studier er identificeret et homogent spektrum af muterede gener hvor mutationer ses ved CMML (6-8). Diagnostiske og prognostiske roller af kombinationer af mutationer i de pågældende gener ved CMML mangler at blive valideret. Nedenstående tabel er taget fra ELN guidelines (1).

Tabel 2 - Tabel over frekvens af de hyppigste påviste mutationer ved CMML.

Table 2

Recommended minimal Next Generation Sequencing panel in CMML

Gene	Frequency, %	Pathway
TET2	29–61	Epigenetic modifiers
ASXL1	32–44	
DNMT3A	2–12	
EZH2	5–13	
IDH1[a]	1–2	
IDH2[a]	6–7	
BCOR	6–7	
SRSF2	29–52	Spliceosome
U2AF1	4–10	
SF3B1	6–10	
ZRSR2	4–8	
CBL	8–22	Signaling
KRAS	7–16	
NRAS	4–22	
NF1	6–7	
JAK2	1–10	
RUNX1	8–23	Other
SETBP1	4–18	
NPM1[b]	1–3	
FLT3[a,b]	1–3	

Frequencies based on above-mentioned references.[42–57]
CMML = chronic myelomonocytic leukemia.
[a] Infrequent in CMML, but targetable.
[b] Infrequent in CMML, but helpful to rule out M4/M5 acute myeloid leukemia.

7. *BCR-ABL1* genrearrangementsundersøgelse kan gennemføres ved mistanke om CML. I de få tilfælde hvor der er eosinofili bør sjældne gen rearrangementer såsom *FIP1L1-PDGFRA* og *PDGFRB* undersøges. M4 AML bør overvejes og *NPM1* status bør foreligge (D)

Ad anbefaling 7

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationen bygger på at differentialdiagnoser skal udelukkes. Diagnosen CMML stilles ud fra en samlet vurdering af informationer om den enkelte patients sygdomsbillede. Differentialdiagnostisk udelukkes reaktiv årsag specielt infektioner og autoimmunsygdom. Autoimmun sygdom er i sig selv ikke grundlag nok til at udelukke CMML. Hvis sygdommen ikke kan klassificeres som CMML – kan der være tale om en reaktiv tilstand eller en tilstand som kan udvikle sig til CMML (9-15).

8. CMML-sygdommen skal klassificeres ud fra WHO 2022 kriterierne inklusive Myelodysplastisk (MD)/Myeloproliferativ (MP)- CMML-kategorisering (D)

Ad anbefaling 8

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). CMML-MD og CMML-MP der stammer fra FAB klassifikationen (16) er af det internationale ekspertpanel stadig af værdi. Både prognosticering og behandlingsvalg tages på baggrund af klassificeringen.

Tabel 3 - Diagnostiske kriterier fro CMML (2)

Table 6. Diagnostic criteria of chronic myelomonocytic leukaemia.

Prerequisite criteria
1. Persistent absolute (≥0.5 × 10^9/L) and relative (≥10%) peripheral blood monocytosis.
2. Blasts constitute <20% of the cells in the peripheral blood and bone marrow.[a]
3. Not meeting diagnostic criteria of chronic myeloid leukaemia or other myeloproliferative neoplasms.[b]
4. Not meeting diagnostic criteria of myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions.[c]
Supporting criteria
1. Dysplasia involving ≥1 myeloid lineages.[d]
2. Acquired clonal cytogenetic or molecular abnormality.
3. Abnormal partitioning of peripheral blood monocyte subsets.[e]
Requirements for diagnosis
- Pre-requisite criteria must be present in all cases.
- If monocytosis is ≥ 1 × 10^9/L: one or more supporting criteria must be met.
- If monocytosis is ≥0.5 and <1 × 10^9/L: supporting criteria 1 and 2 must be met.
Subtyping criteria
- Myelodysplastic CMML (MD-CMML): WBC < 13 × 10^9/L
- Myeloproliferative CMML (MP-CMML): WBC ≥ 13 × 10^9/L
Subgrouping criteria (based on percentage of blasts and promonocytes)
CMML-1: <5% in peripheral blood and <10% in bone marrow
CMML-2: 5–19% in peripheral blood and 10-19% in bone marrow

[a]Blasts and blast equivalents include myeloblasts, monoblasts and promonocytes.
[b]Myeloproliferative neoplasms (MPN) can be associated with monocytosis at presentation or during the course of the disease; such cases can mimic CMML. In these instances, a documented history of MPN excludes CMML. The presence of MPN features in the bone marrow and/or high burden of MPN-associated mutations (*JAK2*, *CALR* or *MPL*) tends to support MPN with monocytosis rather than CMML.
[c]Criteria for myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions should be specifically excluded in cases with eosinophilia.
[d]Morphologic dysplasia should be present in ≥10% of cells of a haematopoietic lineage in the bone marrow.
[e]Based on detection of increased classical monocytes (>94%) in the absence of known active autoimmune diseases and/or systemic inflammatory syndromes.

9. CPSS-mol er aktuelt valgt i Danmark til detaljeret risikostratificering af CMML. Der findes andre CMML risikostratificeringsmodeller GFM CMML, Mayo Molecular Model, BLAST, IPSS-M eller iCPSS (D)

Ad anbefaling 9

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv ELN guidelines samt Dansk Hæmatologisk selskabs rekommandationer for knoglemarvs-transplantation (1, 2, 17). CMML er en meget heterogen sygdom. Risikostratificering ud fra WHO

subtype (CMML-1 og CMML-2) samt FAB-klassifikationen (MD-CMML og MP-CMML) kan ikke stå alene idet molekylærgenetiske markører nu er vist at have en klar prognostisk betydning (18). Der er beskrevet i alt 9 forskellige scoringssystemer med begrænset prædiktiv værdi og der er et behov for at der opnås konsensus for at der bruges en fast model internationalt. I Danmark er valgt CPSS-mol der er den risikostrateficeringsmodel der bruges vedr. nationale rekommandationer for allogen HCT. Nedenstående tabeller har taget udgangspunkt i Elena et al, Such et al, samt Nordisk MDS gruppes guidelines hvorfra tabellerne er taget og design er brugt (17-19). Sidst men ikke mindst er tilføjet iCPSS score (20).

CMML genetic score and CPSS-Mol

Variables and prognostic score values of the CMML genetic score

	CPSS cytogenetic risk group	***ASXL1***	***NRAS***	***RUNX1***	***SETBP1***
Variable score					
0	Low	Unmutated	Unmutated	Unmutated	Unmutated
1	Intermediate	Mutated	Mutated	Na	Mutated
2	High	Na	Na	Mutated	Na
Genetic risk group	**Score**				
Low	0				
Intermediate-1	1				
Intermediate-2	2				
High	≥3				

Cytogenetic risk groups are defined according to Such et al: (19) low, normal, and isolated –Y; intermediate, other abnormalities; and high, trisomy 8, complex karyotype (≥3 abnormalities), and abnormalities of chromosome 7.

Variables and prognostic score values of the CPSS-Mol

	Genetic risk group	**BM blasts**	**WBC count**	**RBC transfusion dependence**
Variable score				
0	Low	< 5 %	< $13x10^9$/L	No
1	Intermediate-1	≥ 5 %	≥ $13x10^9$/L	Yes
2	Intermediate-2	Na	Na	Na
3	High	Na	Na	Na
CPSS-Mol risk group	**Score**			
Low	0			

Intermediate-1	1
Intermediate-2	2
High	≥4

Genetic risk groups are defined as reported in the table above.

This model was able to identify 4 risk groups with significantly different OS (HR = 2.69, P < .001) and cumulative incidence of leukemic evolution (HR = 3.84, P < .001) (median survival not reached, 64, 37, and 18 months; 48-month cumulative incidence of AML evolution of 0%, 3%, 21%, and 48% for the low, intermediate-1, intermediate-2, and high-risk group, respectively). The learning and validation cohorts consisted of 214 and 260 CMML patients, respectively.

10. Den generelle sygdomsstatus og performancestatus, der tager højde for både sygdoms- og patient-relaterede faktorer, bør indgå i risikostratificeringen og den kliniske beslutningstagning ved CMML (D)

Ad anbefaling 10

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines og der er ikke grundlag for at være uenig i denne (1). Den evidens baserede ECOG performancestatus vurderes at være oplagt at bruge. Hæmatopoietisk celle transplantations – comorbidty index (HCT-CI), Charlson comorbidity index, Adult comorbidity evaluation 27 samt MDS specifik comorbidity index foreslås brugt tillige. Kun HCT-CI er valideret ved CMML. De øvrige 3 modeller er ikke valideret ved CMML men adopteres fra MDS studier som sammenlignelig evidens (21).

Prognosen for CMML afgøres ifølge ELN guidelines af multiple faktorer såsom:

a. Cytopenier
b. Performance status
c. Alder
d. Transfusionsafhængighed
e. Blastprocent i knoglemarven
f. Karyotype/Cytogenetik
g. Organomegali
h. Leucocyttal
i. Somatiske mutationer

Behandling

11. CMML-patienter uden blastophobning og asymptomatiske cytopenier eller tegn på betydelig myeloproliferation kan observeres uden behandling med såkaldt watchful-waiting strategi. Behandling kan indledes typisk ved symptomatisk splenomegali, eller ved extramedullær sygdom typisk i huden (kan være tilstede uden det opfylder kriterier for myeloidt sarkom) eller ved serositter svt pleura, pericardium eller ved ascites (D)

Ad anbefaling 11

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra arbejdsgruppen bag ELN guidelines arbejde og en enkel reference vedr. hudmanifestationer ved CMML (6, 22).

12. Allogen Hæmatopoietisk celletransplantation (ALLO HCT) kan tilbydes patienter jf. DHS nationale rekommandationer (A). Transplantation kan overvejes typisk hos patienter med højrisiko sygdom samt lav risikopatienter med prognostisk ugunstige markører såsom svære cytopenier, flere prognostisk ugunstige somatiske mutationer (specielt ved mutation i *ASXL1, RUNX1, SETBP1, NRAS*) (B). Cytoreduktiv behandling kan tilbydes før allogen HCT (D)

13. Intensiv kemoterapi er ikke indiceret, medmindre det gøres hos CMML-2 patienter som bridging forud for ALLO HCT, eller hvis der er sygdom biologisk meget tæt på AML M4 med fund af Auer stave eller *NMP1* mutation (D). Værdien af demethylerende behandling frem for intensiv kemoterapi forud for ALLO HCT er ikke endeligt afklaret og vil bero på en individuel vurdering (D)

Ad anbefaling 12-13

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines, DHS-rekommandationer for ALLO HCT samt NMDS guidelines og der er ikke grundlag for at være uenig i denne (1, 17, 23). Overordnet gennemgang bygger på følgende referencer (18, 19, 24-28). Specielt artiklerne af de Witte et al og & Onida et al danner grundlag for anbefalingen vedrørende ALLO HCT (28, 29).

14. Patienter der ikke er kandidater til ALLO HCT kan tilbydes demethylerende behandling i henhold til den registrerede indikation for azacytidine dvs. til patienter med MD-CMML med mere end 10% blaster (B). Til patienter der har blast tal under 10% med behandlingsbehov vurderet ud fra kliniske tegn til progression af grundsygdom såsom serøse manifestationer eller paraneoplastiske fænomener kan det overvejes at bruge azacitidin (D). Når behandlingen ønskes brugt på denne indikation vil det typisk være efter konference beslutning og efter godkendelse fra regional lægemiddelkomite.

15. Patienter med mere end 5% blaster og udtalte cytopenier eller som har myeloproliferation (MP CMML-patienter) kan overvejes behandlet med azacytidine som led i klinisk forsøgsprotokol og ellers efter godkendelse fra regional lægemiddelkomite (D)

Ad anbefaling 14-15

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines, DHS-rekommandationer for ALLO HCT NMDS guidelines samt og der er ikke grundlag for at være uenig i denne (1, 17, 23, 30). Der er 2 studier der beskriver brug af azacitidin til CMML (31, 32).

16. Hydroxyurea kan tilbydes som behandling af proliferativ patienter (MP-CMML) hvor der ikke er betydelig cytopeni eller overskud af blaster (A). Klinisk beslutning om indledning af behandling afhænger af symptomatologi og komorbiditet (D)

Ad anbefaling 16

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra NMDS guidelines og ELN guidelines (1, 23, 30). Denne anbefaling er baseret på et studie af ældre patienter der enten fik Hydroxyurea eller oral etoposide (VP16) og her havde 20% i hydroxyurea armen respons vs. 9% i etoposide armen. Behandlingen virker cytoreducerende og på katabole symptomer, men regulerer ikke grundsygdommen. Behandlingen gives med samtidig opmærksomhed på forværring i cytopenierne (9). Godkendt til markedsføring af EMA på denne indikation, men ikke vurderet af Medicinrådet.

17. Erythropoietin stimulerende agens (ESA) kan forsøges brugt til transfusions- krævende CMML-patienter med anæmisymptomer og lavt serum EPO-niveau under 200 (B)

Ad anbefaling 17

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget primært ud fra data på patienter med myelodysplastisk syndrom og bygger på arbejdsgruppers arbejde i form af ELN guidelines, NMDS guidelines og Nationale rekommandationer fra medicinrådet og Sundhedsstyrelsen (1, 23, 33, 34). Opmærksomheden henledes på CMML scoringssystemer såsom CPSS-mol kan tale for at patienten har mere avanceret sygdom og bør tilbydes behandling jf dette. Der er et studie med brug af ESA til CMML-patienter fundet et respons hos 64% og transfusionsuafhængighed hos 31% med median responstidvarighed 7 mdr. Bedst respons blev observeret ved CPSS low og intermediær-1 sygdom og transfusionsuafhængige patienter med lav s-epo. I gruppen der opnåede erythroidt respons blev der påvist en bedre overall survival (35). Hos neutropene patienter er der ikke data der understøtter brug af G-CSF. Det kan dog overvejes ved neutropen febrilia med manglende respons på antibiotika. Godkendt til markedsføring af EMA på denne indikation, men ikke vurderet af Medicinrådet.

18. Blodtransfusioner kan gives ud fra individuelt fastsatte transfusionsgrænser. Ved tiltagende transfusionsbehov bør det overvejes, om der er mangeltilstand, hypersplenisme, blødning, hæmolyse eller ygdomsprogression (D)

Ad anbefaling 18

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra de ELN guidelines, NMDS guidelines og Nationale Transfusions rekommandationer fra sundhedsstyrelsen (1, 23, 34).

19. Jernkeleringsterapi kan tilbydes til transfusionskrævende CMML-patienter med lavrisiko sygdom med et ferritin niveau over 1000-1500 ng/ml og efter ca. 25 blodtransfusioner. Der skal dog være en forventet restlevetid over 2 år. Behandlingen gives jf. MDS NBV (D)

Ad anbefaling 19

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines respektive NMDS guidelines (1, 23). Evidensen er begrænset idet der ikke foreligger studier på hvor CMML-patienter indgår og rekommandationen følger derfor den anbefaling der er ved MDS i de nordiske rekommandationer. Det skal nævnes at der er en diskrepans således at ELN guidelines anbefaler jernkelering ved et lavere ferritinniveau på over 1000 ng/ml. Godkendt til markedsføring af EMA på denne indikation, men ikke vurderet af Medicinrådet.

20. Ved udtalt trombocytopeni kan en kort steroid-kur forsøges mhp om der kan være tale om CMML-associeret immun trombocytopenisk purpura, særligt hvis der ikke samtidig er anæmi eller blastøgning (D)

21. TPO agonist behandling kan forsøges på specielt thrombocyt transfusionskrævende lavrisiko CMML patienter vurderet ud fra CPSS-mol score samt i specielle situationer med specielt påkrævende behov for blodfortyndende behandling over en længere periode (D)

Ad anbefaling 20-21

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines (1). Immun thrombocytopeni lignende behandling kan forsøges så som en kort tids behandling med steroid. Der er tale om begrænset evidens. Et observationelt studie og et fase 2 studie samt en metaanalyse (36-39).

22. Ruxolitinib behandling kan overvejes til patienter med splenomegali og/eller symptomgivende CMML (D)

Ad anbefaling 22

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ref 40 som er et fase 2 studie som kun er publiceret i abstract form. Der er således tale om begrænset evidens. Dog er der international konsensus om anbefalingen idet at den fremgår af bl.a. andre anbefalinger om behandling af CMML (40). Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label.

23. CMML-patienter bør så vidt muligt inkluderes i kliniske behandlingsprotokoller, og meget gerne i specifikke CMML-behandlingsprotokoller (D)

Ad anbefaling 23

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines (1). Ved konkurrerende kliniske behandlingsprotokoller er der konsensus om at investigator-initierede protokoller prioriteres over firma-sponsorerede protokoller medmindre der er en oplagt behandlingsmæssig indikation for andet valg.

Supplerende overvejelser vedr. diagnostik og behandling af CMML

24. Kurativt intenderet behandling – kræver forventet allogen stamcelletransplantation(A)

25. Ved kurativt intenderet behandling tilpasses denne alder, ECOG PS og komorbiditet samt CMML subtype. Behandlingen består af: Azacitidin 100 mg/m2 s.c. daglig i 5 dage eller Azacitidin 75 mg/m2 s.c. daglig i 7 dage gentaget hver fjerde uge i typisk 4-6 cykler før evaluering af respons – dog opmærksomhed på eventuel progression eller mistanke om hypoplasi pga. toksicitet. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier (D). Denne behandling vælges typisk til pt med leukocytter under 13 mia./l. Ved manglende effekt kan det overvejes at tilbyde klassisk induktion som ved Akut myeloid leukæmi (D)

26. Til pt med leukocyttal over 13 mia./l kan gives klassisk AML induktionsbehandling. Der henvises her til NBV vedr AML (D)

27. Hvis Allogen stamcelletransplantation undlades er der ikke tale om kurativ behandling(A).

28. Som ikke kurativ behandling kan ligeledes vælges:

    a) Azacitidin 100 mg/m2 s.c. daglig i 5 dage el Azacitidin 75 mg/m2 s.c. daglig i 7 dage gentaget hver fjerde uge. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B)

    b) Til patienter med recidiv efter demethylerende behandling kan det overvejes at tilbyde lavdosis cytarabin 20 mg s.c. 2 gange dagligt i 7-10 dage eventuelt administreret yderligere 7 dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Længerevarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission der kan opnås indtil efter 4 behandlinger. Anbefales ikke ved højrisiko cytogenetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B)

    c) Leukæmikontrollerende behandling: For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea op til 500 mg - 6 g dagligt (B)

29. Response kriterier følger 3 konsensus publikationer fra IWG 2018, IWG 2023 og de såkaldte Savona kriterier 2015 der er etableret og validerede ved MDS, CMML hhv MDS/MPN-kriterier kan med fordel bruges med henblik på responsevaluering med specielt fokus på overall survival (OS), progressions fri overlevelse eller event-fri survival i forbindelse med kliniske studier (D)

Ad anbefaling 24-29

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ref. 41-43 (41-43).

30. Understøttende behandling.

    a) Understøttende behandling til patienter behandlet med kurativt intenderet behandling hvor der er givet intensivt kemoterapi regime kan foregå i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen så længe trombocyttal er under 15. Patienter der behandles med demethylerende behandling ses ud fra transfusionsbehov med blodprøver indledningsvis minimum ugentligt (D)

b) For begge grupper gælder

i. Blødningsprofylakse: individuelt vurderet gives trombocytpool ved trombocyttal under 15 mia./l samt ved klinisk blødning.

ii. Infektionsprofylakse:

Antibakteriel profylakse (fra induktion til regeneration (>0,5 mia. neutrofile/l), ved efterfølgende kure så længe neutrofiltal er under 0,5 mia. neutrofile(l), en af følgende:

a) Amoxicillin/clavulansyre 1 stk x 3 samt ciprofloxacin 500 mg x 2

b) Levofloxacin 500 mg x 1

c) Movifloxacin 400 mg x 1

Antifungal profylakse:

a) Posaconazol 300 mg x 1 til patienter der ikke er i remission

Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen knoglemarvstransplantation (D)

c) Understøttende behandling ved patienter i ikke-kurativt intenderet kemoterapeutisk behandling eller kun understøttende behandling:

i. Trombocyttransfusion ved klinisk blødning

ii. Infektionsprofylakse kan forsøges ved ophobning af infektioner men vil ofte være virkningsløs

iii. Blodtransfusioner bør gives efter anæmisymptomer og følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens anbefaling

iv. Leukæmikontrollerende behandling:

v. For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea fra 500 mg op til 6 g dagligt (D)

Særlige situationer

31. Myeloidt sarkom hos patienter med CMML klassificeres som AML og der henvises til AML NBV for dette (A)

32. CNS-leukæmi behandles hos patienter med CMML jf. AML NBV (D)

Ad anbefaling 31-32

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående anbefaling inkluderer dog nyeste internationale rekommandationer fra ELN guidelines og NMDS guidelines (1, 23) samt Akut leukæmi gruppens Nationale behandlingsvejledning (44).

Akutte situationer

33. Alvorlig serosit – perikardit, pleuraeffusion og ascites. Behandling af grundsygdommen om muligt jf. ovenfor er grundlaget for bedring i tilstanden. Endvidere overvejes i den akutte fase Ruxolitinib

og steroid kur samt tillæg af Colchicin 500 mg x 2-3 dagligt til at dæmpe cytokinstorm der er drevet af inflammation specielt ved perikardit. Overvej centese og i givet fald dette gøres sendes der materiale til cytologisk og flowcytometrisk us. (D)

34. Leukostase kan ses ved CMML ved leukocyttal på 50-100 mia./l. Behandles med enten, tbl. Hydrea 4 - 8 g dgl. eller med iv Cytarabin 1-2 g afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er. Opmærksomhed på at anden inflammationstilstand kan være medvirkende. Infektionskontrol vil eventuelt være det der kan skabe kontrol over leukostasen (D)

35. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ion-ca. og høj phosphat. Tilstanden ses næsten kun men ikke obligat ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 7,5 mg iv som engangsdosis. Kan gentages (D)

36. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til CMML der kan ses når sygdommen er ved at overgå til en AMML (se særskilt instruks vedr. dette). Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj (D)

37. Feber i neutropeniperiode (neutropen feber) kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, ofte penicilinase resistent penicillin kombineret med penicilinasehæmmer samt gentamycin (D)

Behandling af refraktær og recidiv sygdom

38. Ved refraktær sygdom og ønske om kurativt intenderet behandling med allogen stamcelle transplantation: Behandles jf AML NBV. (D)

39. Recidiv efter knoglemarvstransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) med henblik på at opnå GVL effekt (D)

40. Hos patienter der ikke er egnede til kurativt intenderet behandling, vil ofte eneste tilbageværende behandling være understøttende behandling som beskrevet ovenfor (D)

41. Der foreligger december 2025 lovende fase 1 og 2 data der er publiceret i abstract form der taler for behandling med azacitidin og venetoclax til udvalgte CMML-2 patienter. Der pågår fremdeles studier. I givet fald det ønskes brugt bør det ske i forskningsstudier. Det er generelt for tidligt at tag venetoclax i brug. Dog kan det overvejes til udvalgte patienter der er ved hastigt at udvikle AML med 20% myelomonocytære blastekvivalenter og hvor der stiles mod kurativ behandling med knoglemarsvtransplantation, men intensiv kemoterapi vurderes at være for toksisk. Behandling gives rettelig efter AML NBV (D)

Ad anbefaling 38-41

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående anbefaling inkluderer dog nyeste internationale rekommandationer fra ELN guidelines og NMDS guidelines (1, 23, 45).

Opfølgning

42. Overvågning under behandling:

    a) Patienter med leukocytose:

i. Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, phosphat, i-ca) 1-2 x dagligt kan være nødvendigt (D)

ii. Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol (D)

b) Knoglemarvsprøver ved regeneration efter første serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom (D)

c) Remissionsvurdering under kurativ og ikke-kurativ intenderet behandling efter klinisk skøn, ex efter 2-4 serier lavdosis cytarabin og efter 4-6 og 9 serier azacitidin (D)

43. Overvågning efter behandling: Patienter der er allogent transplanteret følges i henhold til allogene retningslinjer (D)

44. Patienter i behandling

a) Fortsætte denne frem til regelret progression uden fornyet remissionsvurdering medmindre der tilstøder tvivl om respons (D)

b) Patienter der ikke modtager anden behandling end tablet hydrea følges ud fra behandlende læges individuelt tilpassede vurdering (D)

45. Patient der har fredelig CMML-1 kan følges med blodprøver hver tredje måned og årlig klinisk kontrol medmindre der er identificeret prognostisk ugunstige markører der kan fordre hyppigere kontrol (D)

Ad anbefaling 42-45

Litteratur og evidensgennemgang

Området er delvist dækket af sundhedsstyrelsens opfølgningsprogram for myeloid sygdomme (46). Ovenstående anbefaling inkluderer dog nyeste internationale rekommandationer fra ELN guidelines og NMDS guidelines (1, 23).

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-45 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150–e, doi: 10.1097/HS9.0000000000000150.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19, doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Solé F, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of chronic myelomonocytic leukemia in Girona (Spain): a population-based study, 1993-2007. Leuk Res. 2012;36(10):1262–6, doi: 10.1016/j.leukres.2012.06.009.
4. Dansk Akut Leukæmi Database (ALD) & Myelodysplastisk Syndrom Database (MDS). ALG-årsrapport 2018 2018 [Available from: www.leukemia.dk.
5. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood. 2008;112(1):45–52, doi: 10.1182/blood-2008-01-134858.
6. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(19):2428–36, doi: 10.1200/jco.2012.47.3314.
7. Merlevede J, Droin N, Qin T, Meldi K, Yoshida K, Morabito M, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. Nat Commun. 2016;7:10767, doi: 10.1038/ncomms10767.
8. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, Eder C, Dicker F, Grossmann V, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Blood. 2012;120(15):3080–8, doi: 10.1182/blood-2012-01-404863.
9. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahé B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group. Blood. 1996;88(7):2480–7, doi:
10. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2011;11(11):762–74, doi: 10.1038/nri3070.
11. Hamilton JA. Rheumatoid arthritis: opposing actions of haemopoietic growth factors and slow-acting anti-rheumatic drugs. The Lancet. 1993;342(8870):536–9, doi: https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91653-4.
12. Hilliard BA, Zizzo G, Ulas M, Linan MK, Schreiter J, Cohen PL. Increased expression of Mer tyrosine kinase in circulating dendritic cells and monocytes of lupus patients: correlations with plasma interferon activity and steroid therapy. Arthritis Research & Therapy. 2014;16(2):R76, doi: 10.1186/ar4517.
13. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):728–35, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201381.
14. Peker D, Padron E, Horna P, Bennett J, Epling-Burnette P, Lancet J, et al. A Close Association of History of Autoimmunity with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) in Contrast to Chronic Myelogenous Leukemia (CML). Blood. 2012;120:1712–, doi: 10.1182/blood.V120.21.1712.1712.
15. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatology (Oxford). 2016;55(2):291–300, doi: 10.1093/rheumatology/kev294.
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative

Leukaemia Group. Br J Haematol. 1994;87(4):746–54, doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06734.x.
17. Dansk Hæmatologisk selskab. Dansk Hæmatologisk selskabs hjemmeside [Available from: www.hematology.dk.
18. Elena C, Gallì A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2016;128(10):1408–17, doi: 10.1182/blood-2016-05-714030.
19. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2013;121(15):3005–15, doi: 10.1182/blood-2012-08-452938.
20. Lanino L, Hunter AM, Gagelmann N, Robin M, Dall'Olio D, Flamigni A, et al. Molecular-Based Ecosystem to Improve Personalized Medicine in Chronic Myelomonocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2026;44(17):1608–23, doi: 10.1200/jco-25-02116.
21. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1479–87, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.004.
22. Vitte F, Fabiani B, Bénet C, Dalac S, Balme B, Delattre C, et al. Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations: a study of 42 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36(9):1302–16, doi: 10.1097/PAS.0b013e31825dd4de.
23. The Nordic MDS Group (NMDSG). Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group 9th update 2019 [Available from: www.nmdsgroup.org.
24. Moyo TK, Savona MR. Therapy for Chronic Myelomonocytic Leukemia in a New Era. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(5):468–77, doi: 10.1007/s11899-017-0408-8.
25. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. Blood. 2017;129(17):2347–58, doi: 10.1182/blood-2016-12-754796.
26. Alfonso A, Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Current management of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Curr Opin Oncol. 2017;29(1):79–87, doi: 10.1097/cco.0000000000000337.
27. Bell JA, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Fram RJ, et al. Systematic Literature Review of Treatment Options and Clinical Outcomes for Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(4):e157–e66, doi: 10.1016/j.clml.2018.02.001.
28. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(13):1753–62, doi: 10.1182/blood-2016-06-724500.
29. Onida F, Gagelmann N, Chalandon Y, Kobbe G, Robin M, Symeonidis A, et al. Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT: recommendations from the EBMT PH&G Committee. Blood. 2024;143(22):2227–44, doi: 10.1182/blood.2023023476.
30. Yucel OK, Saliba RM, Rondon G, Ahmed S, Alousi A, Bashir Q, et al. Cytogenetics and comorbidity predict outcomes in older myelodysplastic syndrome patients after allogeneic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning. Cancer. 2017;123(14):2661–70, doi: 10.1002/cncr.30632.
31. Triguero A, Xicoy B, Zamora L, Jimenez MJ, Garcia O, Calabuig M, et al. Response to azacitidine in patients with chronic myelomonocytic leukemia according to overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms criteria. Leuk Res. 2022;116:106836, doi: 10.1016/j.leukres.2022.106836.
32. Pleyer L, Leisch M, Kourakli A, Padron E, Maciejewski JP, Xicoy Cirici B, et al. Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2021;8(2):e135–e48, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30374-4.
33. Medicinraadet. Medicinrådets behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for brug af Erythropoietin Stimulerende Lægemidler (ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser

karakteriserede ved knoglemarvssvigt. 2020. https://medicinraadet.dk/media/fizd4vex/behandlingsvejl-inkl-laegemiddelrek-for-brug-af-esa-ved-knoglemarvssvigt-vers-12_adlegacy.pdf.
34. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for indikation for transfusion med blodkomponenter - Sundhedsstyrelsen. doi:
35. Xicoy B, Germing U, Jimenez MJ, Garcia O, Garcia R, Schemenau J, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol. 2016;97(1):33–8, doi: 10.1111/ejh.12679.
36. Aziz N, Nabi W, Umer HM, Khan F, Habib H, Musheer A, et al. Impact of Thrombopoietin Receptor Agonists on Platelet Transfusion Requirements in Myelodysplastic Syndromes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2025;25(12):e1065–e76, doi: 10.1016/j.clml.2025.07.016.
37. Oliva EN, Riva M, Niscola P, Santini V, Breccia M, Giai V, et al. Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS). J Clin Oncol. 2023;41(28):4486–96, doi: 10.1200/jco.22.02699.
38. Rabian F, Chevret S, Gruson B, Thépot S, Walter-Petrich A, Braun T, et al. Eltrombopag in chronic myelomonocytic leukemia with severe thrombocytopenia. A Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) study. Leukemia. 2024;38(11):2510–3, doi: 10.1038/s41375-024-02402-8.
39. Hadjadj J, Michel M, Chauveheid MP, Godeau B, Papo T, Sacre K. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol. 2014;93(6):521–6, doi: 10.1111/ejh.12393.
40. Tefferi A, Patnaik MM. Chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. 2025;207(6):2280–2, doi: 10.1111/bjh.70226.
41. Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. Blood. 2019;133(10):1020–30, doi: 10.1182/blood-2018-06-857102.
42. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu RV, Mughal TI, Orazi A, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. Blood. 2015;125(12):1857–65, doi: 10.1182/blood-2014-10-607341.
43. Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, Stahl M, Adès L, Borate U, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2023;141(17):2047–61, doi: 10.1182/blood.2022018604.
44. Dansk Hæmatologisk Selskab. Kliniske vejledninger. https://hematology.dk/kliniske-vejledninger.
45. Bouligny I, Chien K, Montalbán Bravo G, Bazinet A, Bataller A, Swaminathan M, et al. A phase I/II trial of azacitidine and venetoclax in previously untreated Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2025;146:5647–, doi: 10.1182/blood-2025-5647.
46. Sundhedsstyrelsen. Opfølgningsprogram for kronisk myeloide sygdomme Sundhedsstyrelsen 2015. 2019, doi:

6. Metode

Litteratursøgning

Anbefalingerne er baseret på internationale rekommandationer og litteratursøgning i PubMed, foretaget af forfattergruppen der alle beskæftiger sig med diagnostik og/eller behandling af CMML på daglig basis.

Gennemgang af litteraturen er gjort december 2026, med tilføjelse af enkelt publikation forår 2026. Der er ikke brugt specifik søgestreng.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen og evidensgraderingen er adapteret fra Nordisk MDS-gruppe og European leukemia net (1, 23). Litteratur, der er fundet ved søgningerne foretaget af forfattergruppen, er vurderet ud fra Oxford 2009 kriterierne. Engelsksproget litteratur er alene valgt.

Formulering af anbefalinger

Der er i formulering af anbefalingerne lagt vægt på et aktivt sprog, herunder brugen af *kan*, *bør* og *skal*. Gruppen har i fællesskab formuleret anbefalingerne og godkendt disse.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG-grupper eller patientorganisationer.

Høring

Alle relevante parter i ALG er hørt og har haft mulighed for at kommentere på retningslinjen. Der har ikke været bred offentlig høring i forbindelse med publicering af denne retningslinje.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen og dens anbefalinger er godkendt ved ALG mødet d. 13. maj 2026 og af styregruppen d. 24. september 2026.

Administrativ godkendelse

Denne kliniske retningslinje er administrativ godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 26. oktober 2026.

Forfattere og habilitet

- Klas Raaschou-Jensen, overlæge, Odense Universitetshospital
- Lone Smidstrup Friis, overlæge, ph.d., Rigshospitalet
- Daniel El Fassi, overlæge, ph.d., Rigshospitalet
- Mikkel Dorff, overlæge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Marianne Tang Severinsen, professor, overlæge, ph.d., Aalborg Universitetshospital

- Mads Okkels Birk Lorenzen, speciallæge, ph.d. - stud., Århus Universitetshospital
- Kristina Buchardi Nielsen, speciallæge, Regionshospitalet Gødstrup
- Björn Güldenzoph, overlæge, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg
- Louise Hur Hannig, overlæge, Sygehus Lillebælt, Vejle
- Holger Dieter Karbach, overlæge, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
- Birgitte Preiss, overlæge, Odense Universitetshospital
- Mette Klarskov Andersen, overlæge, dr.med. Rigshospitalet

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter i forbindelse med udarbejdelse af retningslinjen.

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres december 2029. ALG styregruppen samles en gang om året mhp. revision af retningslinjerne. Ved afgørende gennembrud i diagnostik og behandling vil retningslinjerne ændres oftere.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Standarder og indikatorer

Standarder og indikatorer monitoreres igennem “Den danske akut leukæmi database”. Der udarbejdes årligt årsrapport for denne under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Plan for audit og feedback

Denne kliniske retningslinje udgår fra Akut Leukæmigruppen og vil blive fremadrettet vurderet i denne gruppe.

8. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

9. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.