DANSKE MULTIDISCIPLINÆRE CANCER GRUPPER DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL 1-positiv (CML)

DSKMS

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 3.0

Fagligt godkendt
25.11.2025 DSKMS

Administrativt godkendt
16-04 2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.12.2027

Indeksering
Kronisk myeloid leukæmi, CML, BCR/ABL1, BCR::ABL1, TKI

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5

Screening og diagnostik af CML 5
Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase 5
Rehabilitering 7

3. Introduktion 8

Formål 8
Patientgruppe 8
Målgruppe for brug af retningslinjen 9

4. Evidensgrundlag 10

Screening og diagnostik af CML 10
Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase 12
Rehabilitering 29

5. Referencer 31

6. Metode 33

Litteratursøgning 33
Litteraturgennemgang 33
Formulering af anbefalinger 33
Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 33
Interessentinvolvering 33
Høring 34
Godkendelse 34
Behov for yderligere forskning 34
Forfattere og habilitet 34
Plan for opdatering 34
Version af retningslinjeskabelon 34

7. Monitorering 35

8. Bilag 36

9. Om denne kliniske retningslinje 37

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 2.0”).

Beskriv kort og præcist de ændringer, der er foretaget i hvert relevant afsnit, så det tydeligt fremgår, hvad der er ændret og hvorfor.

Tabel 1 - Nyt siden version 2.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
	Titel	Kronisk myeloid leukæmi, *BCR::ABL1*-positiv (CML)
2. Anbefalinger		Der henvises til ”2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia” *Apperley, Jane F et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia.” Leukemia vol. 39,8 (2025): 1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w*
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Der er gennemført ny litteraturgennemgang. Der er flere ændringer i baggrundsteksten
5. Referencer		Referencelisten er opdateret.
6. Metode		
	Litteratursøgning	Der er suppleret med en opdateret søgning med en identisk søgestreng (version 1.0) for perioden 1.september 2024-1. oktober 2025. Desuden er der inkluderet yderligere anbefalinger. Yderligere relevante referencer er tilføjet.

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.

Screening og diagnostik af CML

1. Screening i almen praksis skal følge anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og relevante patienter skal henvises til hæmatologisk udredning (”Kronisk myeloide sygdomme, oversigt over indgang til pakkeforløb – til brug i almen praksis”, Sundhedsstyrelsen) (A)

2. Ved begrundet mistanke om kronisk myeloid leukæmi (CML) udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) (C)

3. Diagnosen kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML) skal stilles i henhold til “WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Haematolymphoid Tumours (5th ed.)” (A)

Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase

4. Kronisk hepatitis B bør udelukkes eller behandles på diagnosetidspunktet, fordi reaktivering af hepatitis B kan forekomme (B). Hos kvinder i fertilitetsalder skal tages graviditetstest (A)

5. Indtil endelig konfirmation af CML diagnosen med påvisning af Philadelphia kromosom og/eller BCR::ABL1 oncoproteinet, kan det være nødvendigt at påbegynde behandlingen med hydroxyurea for at reducere det forhøjede leukocyt- og/eller trombocyttal (C)

6. Leukaferese er kun sjældent nødvendig, men kan overvejes i tilfælde af svær leukocytose kombineret med hovedpine (cerebrale symptomer), nedsat syn, lungeinfiltrater eller priapisme (C)

7. Når diagnosen ”CML i kronisk fase” er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI). I henhold til gældende anbefaling fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved imatinib behandling (A). Medicinråd forventer, at mindst 80 % af patienterne anvender imatinib, som førstelinje første valg. Der kan være tilfælde, hvor patienten har et snarligt graviditetsønske eller meget høj ELTS score samt de sjældne situationer, hvor et hurtigt fald i transkript niveau er nødvendigt, og i de tilfælde kan brug af dasatinib og nilotinib foretrækkes (A)

   ● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed - https://filer.medicinraadet.dk/media/tigbolzz/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-medicinsk-behandling-med-tki-ved-cml-vers-2-11.pdf

8. Målet for behandlingen (enten sygdomskontrol eller treatment free remission) bør belyses ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker eftersom forskellige TKIer giver forskellige fald i transkript niveauer og bivirkninger (B)

9. I starten af behandlingen bør patientens blodprøver kontrolleres hver 2. uge de første 6 uger med hæmatologi og differentiel tælling, P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, P-creatinin. Derudover

ved første fremmøde laves toksicitetsvurdering: almentilstand og bivirkninger samt vægtkontrol (væskeretention) og blodtrykkontrol kan anbefales (påkrævet ved ponatinib og asciminib) (B) Anbefalingen gælder også ved TKI skift (B).

10. Behandlingen med imatinib eller andre TKIer skal gives kontinuerligt. Behandlingspauser i starten af behandling (de første par år) øger risikoen for resistens udvikling (B)

11. Behandlingsrespons skal vurderes i henhold til ELN's anbefalinger for CML behandling fra 2025 (ELN-European LeukemiaNet). Disse anbefalinger gælder for 1. og 2. linje behandling (A)

12. I tilfælde af imatinib-resistens (advarsel og ugunstig respons på behandling jævnfør gældende ELN anbefalinger, gælder 15-20 % af patienterne), skal der undersøges for tyrosinkinasedomæne mutationer og i tilfælde af ugunstig respons anbefales skift af imatinib med dasatinib, nilotinib eller bosutinib afhængig af patientpræference og komorbiditet (2. generations TKIer) (B)

13. I tilfælde af imatinibintolerance (væsentlige bivirkninger, gælder omkring 20 % af patienter) kan imatinib udskiftes med dasatinib, nilotinib eller bosutinib afhængig af patientpræference og komorbiditet (2. generations TKIer) (C)

14. I tilfælde af, at tidligere opnået remission mistes, bør patienten udredes for resistens eller dårlig compliance og behandlingen skal skiftes ud i tilfælde af resistens og i overensstemmelse med resultatet af undersøgelsen for tyrosinkinasedomæne-mutationer (B)
    I tilfælde af dårlig compliance vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at der er behov at afdække bivirkninger samt andre mulig forklaring på manglende compliance (D)

15. Det vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at 2. generations TKIer (2G-TKI) kun inducerer dyb respons hos mindre end halvdelen af patienter med imatinib-resistens, og at allogen KMT kan overvejes, hvis 2. linjebehandlingen ikke er optimal (D)

16. Asciminib skal overvejes som tredjelinje TKI behandling ved manglende respons på første og andenlinje behandling eller som førstelinje 3. valg ved intolerance jf. nedenfor beskrevne kriterier for behandlingsskift (A)

17. Ponatinib (3G-TKI) bør overvejes ved visse punktmutationer i BCR::ABL1 og ved resistens mod 2G-TKI, hvor videre behandling med imatinib ikke er relevant (B)

18. Specielle situationer (komorbiditet og graviditet) bør følge internationale anbefalinger og bør behandles på CML-ekspertniveau (B)

19. Behandling af patienter med avanceret CML (kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase) skal følge publicerede anbefalinger (ELN-European LeukemiaNet anbefalinger for behandling af CML) (B)

20. Indikationer for allogen KMT ved CML beskrives i anbefaling fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg (C)

21. Et forsøg på stop (seponering) af CML behandlingen kan overvejes, hvis en dyb molekylær respons af tilstrækkeligt lang varighed er opnået og følger ELN rekommandationer (B)

22. CML-patienter, som vælger at stoppe behandling, skal opfylde alle ELN kriterier og efterfølgende overholde aftaler om en tæt opfølgning (A)

Rehabilitering

23. I lyset af, at CML sygdom kræver livslangbehandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområde (B)

24. Vedvarende bivirkninger til TKI behandling bør drøftes med jævnlig mellemrum med patienten (B)

25. Det vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)

3. Introduktion

Denne retningslinje omhandler diagnostik og behandling af kronisk myeloid leukæmi (CML) hos voksne patienter over 18 år. CML er en sjælden, men også dødelig sygdom uden behandling. Efter introduktion af målrettet behandling (såkaldte tyrosinkinasehæmmere – TKIer) fra år 2000, er det i dag muligt at opnå en god sygdomskontrol hos langt de fleste patienter og dermed en forventet nær-normal livslængde. Der er store krav til diagnostik og opfølgning under pågående behandling, både hvad angår behandlingsrespons og bivirkninger af behandlingen. En øget sygelighed og funktionsnedsættelse kan være resultatet af selve sygdommen, men er ofte en bivirkning ved behandlingen.

Der opstår i Danmark ca. 1 nyt tilfælde per 100.000 eller 70-80 nye tilfælde hvert år (1). Debutalderen i de nordiske lande er i gennemsnit 65 år (2), og den typiske patient er således lidt mere end midaldrende og med mange års forventet restlevetid. Patienterne med CML har komorbiditet nogenlunde svarende til baggrundsbefolkning. Sygdommen er ekstremt sjælden hos børn (1–2 om året i Danmark). Børn behandles på børneafdelinger og der henvises til f.eks. “Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase: International pediatric chronic myeloid leukemia expert panel recommendations” publiceret i 2025 (Leukemia).

Der findes ikke præcise opgørelser over antallet af aktuelle patienter (prævalens), men der er sket en væsentlig stigning i antallet af CML-patienter gennem de sidste 20 år, idet den leukæmi-relaterede 5-års dødelighed har været under 10 % og den samlede dødelighed mindre end 20 % i de tidligste kohorter af TKI-behandlede patienter (1-4). Estimater fra USA tyder på mere end en fordobling af prævalensen de seneste 10 år. Der forventes yderligere mere end en fordobling af den nuværende prævalens indtil et forventet plateau i ca. 2050 (5). Et dansk estimat på disse præmisser vil være, at der aktuelt i Danmark lever omkring 1100 CML-patienter, og at prævalensen vil stige til 2400-2800 CML-patienter i 2050. Denne retningslinje omfatter ikke behandling af atypisk CML, som har et andet ophav og kræver en anden behandling. Patienterne med CML skal tilbydes at deltage i tilgængelige videnskabelige forsøg.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Diagnostikken og behandlingen af CML er tiltagende kompliceret og kræver jævnlig opdaterede kliniske retningslinje. Der er gennem tiden kommet flere nye lægemidler

Det er vigtigt at skelne mellem forskellige faser af CML (kronisk og blastfase, fordi prognosen og behandling er meget forskellig) og for de patienter i kronisk fase at være i stand til at skifte mellem forskellige TKI-er afhængigt af behandlingsrespons/bivirkninger samt tilbyde behandlingsophør til de rette patienter.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje omhandler behandling af patienter med Kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML) uanset om det drejer sig om kronisk fase eller blast fase. Som tidligere nævnt er retningslinjerne rettet mod patienter over 18 år. Patienter med CML i kronisk fase ses næsten kun som ambulante patienter. Indlæggelserne er meget sjældne. Patienter med CML følges typisk livslangt på hæmatologiske afdelinger.

Definition

Kronisk myeloid leukæmi, BCR:ABL1-positiv er en af de myeloproliferative neoplasier (MPN) med meget udtalt leukocytose. Sygdommen opstår i den hæmatopoietiske stamcelle, som har erhvervet kromosomal translokation t(9,22) (q34.1;q11.2). Denne translokation resulterer i dannelsen af et abnormt kromosom 22 (Philadelphia (Ph) kromosomet), som indeholder BCR::ABL1 fusionsgenet (6). Fusionsgenet koder for et fusionsprotein, BCR::ABL1, med meget høj og vedvarende tyrosinkinaseaktivitet. BCR::ABL1 er et oncoprotein, som aktiverer og forstyrrer mange signalveje i cellen. Dannelsen af fusionsgenet BCR::ABL1 er nødvendig og tilstrækkelig for at udvikle CML sygdommen (6).

Den naturlige historie af ubehandlet CML foregår i tre faser; en initial indolent kronisk fase, der efterfølges af en accelereret fase og til sidst ender i en blastfase, som er kortvarig og fører til patients død.

Nogle patienter med klinisk og morfologisk typisk CML mangler Philadelphia-kromosomet. Hos disse kan fusionsgenet BCR::ABL1 stadig detekteres i leukæmicellerne. Disse har ofte en variant translokation, der involverer flere kromosomer.

Diagnosen kræver påvisning af Ph-kromosom og / eller BCR::ABL1 oncoprotein med samtidig udelukkelse af akut myeloid leukæmi med t(9,22) samt Philadelphia kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi.

Behandling og prognose

CML var tidligere en meget alvorlig, livstruende sygdom med en middel overlevelse på kun ca. fire år (2), undtagen for de få patienter, der kunne knoglemarvstransplanteres.

Som tidligere nævnt er det i dag muligt at opnå en god sygdomskontrol hos langt de fleste patienter og dermed en forventet nær-normal livslængde

Klinisk praksis i CML har indtil nu været styret af anbefalinger fra nationale eller internationale eksperter (RADS, Medicinråd, ELN (7-9), ESMO (10) og NCCN (11)), som dels har udstedt anbefaling for 1. linje 1. valg, dels givet anbefaling af skift til 2. valg eller højere linjer.

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.

Retningslinjen vil til daglig oftest anvendes af sygehuslæger med ansvaret for behandling af CML-patienter.

4. Evidensgrundlag

Screening og diagnostik af CML

1. Screening i almen praksis skal følge anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og relevante patienter skal henvises til hæmatologisk udredning (”Kronisk myeloide sygdomme, oversigt over indgang til pakkeforløb – til brug i almen praksis”, Sundhedsstyrelen) (A)

2. Ved begrundet mistanke om kronisk myeloid leukæmi (CML) udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) (C)

3. Diagnosen kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML) skal stilles i henhold til “WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Haematolymphoid Tumours (5th ed.)” (A)

Ad anbefaling 1-3

Litteratur og evidensgennemgang

Diagnose

“WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours”. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). https://publications.iarc.who.int/637 (A) beskriver alle hæmatologiske diagnoser inklusiv CML. Den definerer standarder for korrekt morfologisk-, flowcytometrisk-, cytogenetisk- og molekylærbiologisk diagnosticering og baseres på flere artikler publiceret i de største medicinske tidskrifter.

Forud for bogen kom reviewartiklen, publiceret i 2022 i Leukemia, som giver kort introduktion til ændringerne i klassifikation og diagnostik. ”The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms” (6) (A)

Sygdommen er næsten altid på diagnosetidspunktet i kronisk fase (CP) (over 90 % af patienter). Progression til blastkrise (BC) under TKI behandling er en meget alvorlig klinisk begivenhed, selv med moderne behandlingsmuligheder, idet den leukæmirelaterede dødelighed inden for et år er over 50%(12). Omvendt kan man forvente, at velbehandlede CML-patienterne i kronisk fase har en nærnormal livslængde (2).

Primær udredning

Sygdommen debuterer ofte subklinisk med kun lette almensymptomer. Der kan være trykgener fra en ofte (meget) forstørret milt og/eller tegn på hypermetabolisme. I sjældne tilfælde kan symptomerne være udtalte med let feber, nattesved, blødningstendens, vægttab, slaphed, knoglesmerter og tyngdefornemmelse i venstre side af abdomen. Sygdommen mistænkes ofte på grund af fund i blodprøver som leukocytose med granulocytose, mange umodne myeloide celler (venstreforskydning i differentialtælling), basofili, anæmi, trombocytose og splenomegali. Leukocytosen kan være ret udtalt, oftest 50-300 x109/L. Venstreforskydningen betyder tilstedeværelsen af metamyelocytter, myelocytter, enkelte promyelocytter og myeloblaster i perifert blod. Mængden af basofile granulocytter kan være kraftig forhøjet. Omkring halvdelen af patienterne har trombocytose, som kan være isoleret, og derfor kan det være nødvendigt at udelukke CML i udredning af Philadelphia-kromosom-negativ MPN. Anæmien er sædvanlig og kan være udtalt. Forandringerne i bloduddstrygninger er oftest tilstrækkelig for at mistanke CML (udstrygningen af perifert blod ligner udstrygningen af knoglemarv).

De primære undersøgelser omfatter:

- Almen klinisk undersøgelse, herunder vurdering af almentilstand og komorbide tilstande
- Palpation af milt med anførelse af forstørrelse som ”cm under venstre kurvatur” (ikke antal af fingre under venstre kurvatur) samt palpation af lever
- Undersøgelse af lymfeknuder og hud med henblik på kloromer/myeloide sarkomer (ved fund af myeloid sarkom har patienten CML i blastkrise uanset knoglemarvsstatus)
- Morfologisk undersøgelse af blod og knoglemarv, inklusiv differentialtælling
- Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarv
- Cytogenetisk undersøgelse af knoglemarv (hvis t(9;22) ikke kan påvises ved standard metafaseteknik, udføres FISH)
- RT-PCR på perifert blod for BCR::ABL1 (kvalitativ multiplex PCR mhp. transkripttype og kvantitativ PCR mhp. MRD)
- NGS for andre somatiske funktioner kan udføres efter lokal instruks, men ikke endnu har fået en veldefineret plads i klinikken
- Standard blodprøver inklusive **hepatitis screening**, kolesterol (lipidstatus), amylase (lipase) og blodsukker/hæmoglobin A1c
- EKG (i nogle tilfælde er der behov for ekkokardiografi)

Knoglemarven vil beskrives som hypercellulær og domineret af venstreforskydt myelopoiese, men blasttal over 5 % er sjælden i kronisk fase. I biopsimaterialet ses der ofte megakaryocythyperplasi og af og til fibrose. Knoglemarven sendes også til cytogenetisk analyse (G-banding, karyotypering).

PCR (polymerase chain reaction eller polymerasekæderaktion) er metoden til mangfoldiggørelsen (amplificering) af DNA-molekyler. Målingen af BCR::ABL1 foretages, efter patientens RNA er omdannet til DNA (cDNA syntese med enzymet Reverse Transkriptase) før selve PCR.

Der udføres kvalitativ og kvantitativ RT-PCR analyser. Den kvalitative PCR analyse fortæller om fusionsgen-varianten. De fleste patienter (96-98%) har fusionsgen-varianten e13a2 eller e14a2, der koder for p210 transkript eller *major* BCR::ABL1 fusionsprotein, som derefter kan måles kvantitativt. Kvantitativ BCR-ABL1 PCR (RT-qPCR eller RT-ddPCR) analysen benyttes til målinger af minimalrestsygdom (MRD) under TKI-behandlingen.

Mutationer er erhvervelse af enkelte nukleotidvarianter i BCR::ABL1 tyrosinkinasedomænet (TKD), der resulterer i dårlige lægemiddelbinding og kan forårsage behandlingsresistens (ses i omkring 50 % af resistenstilfældene) og kan detekteres med sekvensering (Sanger sekvensering eller NGS). Ifølge seneste ELN guidelines anbefales NGS analyse, men Sanger analyse kan bruges. NGS analysen udføres på Rigshospitalet.

Efter primær udredning rubriceres patienten som værende i ”kronisk”, ”kronisk fase med højrisiko egenskaber” eller ”blastfase” (se nedenfor). Desuden foretages scoring i henhold til EUTOS long-term survival (ELTS) score. ELTS-score beregnes ud fra alder, blastfraktion i perifert blod, miltstørrelse ved palpation og trombocyttal. Beregningerne kan foretages online her: Online calculator for the EUTOS long-term survival score.

ELTS-score er det nyeste redskab og har erstattet tidligere Sokal score og EUTOS score. Den giver vurdering af risikoen for CML-relateret død hos patienter i TKI behandling.

BCR::ABL1-punktmutationer forbundet med resistens (herefter kaldet *BCR::ABL1*-mutationer) opdages meget sjældent ved diagnose i kronisk fase (CP), og testning anbefales ikke. Somatiske mutationer i andre gener end *BCR::ABL1* findes hos cirka 20-30 % af patienterne, oftere ved

fremskreden end kronisk fase. Til dato er de terapeutiske implikationer af disse mutationer stadig uklare, og analysen bør betragtes som et værdifuldt forskningsværktøj, men ikke et diagnostisk krav i kronisk fase. I modsætning hertil, og i overensstemmelse med udredning af patienter med en ny akut leukæmi, anbefales målrettet næste generations sekventering (myeloid NGS panel) til patienter, der præsenteres eller udvikler blast fase.

Patientværdier og –præferencer

CML hører til de kroniske leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i udredning af deres sygdom. Dette baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen. Der er tiltagende fokus på patientenernes livskvalitet eftersom de fleste patienter er i livslangbehandling. Der er udført flere studier omkring livskvalitet under TKI-behandling samt studier, som undersøger livskvalitet under behandlingspause.

Rationale

Ovenstående anbefalinger er udviklet i samarbejdet mellem forskellige aktører i sundhedssektoren og har vist sig praktisk og organisatorisk gennemførlige.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-3 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser (valgfrit)

Der er behov for permanent efteruddannelsen af personale (læger, sygeplejersker, molekylærbiologer og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og udviklingen af mere præcise molekylærbiologiskbiologiske analyser til yderligere karakterisering af sygdommen.

Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase

4. Kronisk hepatitis B børl udelukkes eller behandles på diagnosetidspunktet, fordi reaktivering af hepatitis B kan forekomme (B). Hos kvinder i fertilitetsalder skal tages graviditetstest (A)

5. Indtil endelig konfirmation af CML diagnosen med påvisning af Philadelphia kromosom og/eller BCR::ABL1 oncoproteinet, kan det være nødvendigt at påbegynde behandlingen med hydroxyurea for at reducere det forhøjede leukocyt- og/eller trombocyttal (C)

6. Leukaferese er kun sjældent nødvendig, men kan overvejes i tilfælde af svær leukocytose kombineret med hovedpine (cerebrale symptomer), nedsat syn, lungeinfitrater eller priapisme (C)

7. Når diagnosen ”CML i kronisk fase” er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI). I henhold til gældende anbefaling fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved imatinib behandling (A). Medicinråd forventer, at mindst 80 % af patienterne anvender imatinib, som førstelinje første valg. Der kan være tilfælde, hvor patienten har et snarligt graviditetsønske eller meget høj ELTS score samt de sjældne situationer,

hvor et hurtigt fald i transkript niveau er nødvendigt, og i de tilfælde kan brug af dasatinib og nilotinib foretrækkes (A)

● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed - https://filer.medicinraadet.dk/media/tigbolzz/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-medicinsk-behandling-med-tki-ved-cml-vers-2-11.pdf

8. Målet for behandlingen (enten sygdomskontrol eller treatment free remission) bør belyses ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker eftersom forskellige TKIer giver forskellige fald i transkript niveauer og bivirkninger. (B)

9. I starten af behandlingen bør patientens blodprøver kontrolleres hver 2. uge de første 6 uger med hæmatologi og differentiel tælling, P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, P-creatinin. Derudover ved første fremmøde laves toksicitetsvurdering: almentilstand og bivirkninger samt vægtkontrol (væskeretention) og blodtrykkontrol kan anbefales (påkrævet ved ponatinib og asciminib) (B) Anbefalingen gælder også ved TKI skift (B).

10. Behandlingen med imatinib eller andre TKIer skal gives kontinuerligt. Behandlingspauser i starten af behandling (de første par år) øger risikoen for resistens udvikling (B)

11. Behandlingsrespons skal vurderes i henhold til ELN's anbefalinger for CML behandling fra 2025 (ELN-European LeukemiaNet). Disse anbefalinger gælder for 1. og 2. linje behandling (A)

12. I tilfælde af imatinib-resistens (advarsel og ugunstig respons på behandling jævnfør gældende ELN anbefalinger, gælder 15-20 % af patienterne), skal der undersøges for tyrosinkinasedomæne mutationer og i tilfælde af ugunstig respons anbefales skift af imatinib med dasatinib, nilotinib eller bosutinib afhængig af patientpræference og komorbiditet (2. generations TKIer) (B)

13. I tilfælde af imatinibintolerance (væsentlige bivirkninger, gælder omkring 20 % af patienter) kan imatinib udskiftes med dasatinib, nilotinib eller bosutinib afhængig af patientpræference og komorbiditet (2. generations TKIer) (C)

14. I tilfælde af, at tidligere opnået remission mistes, bør patienten udredes for resistens eller dårlig compliance og behandlingen skal skiftes ud i tilfælde af resistens og i overensstemmelse med resultatet af undersøgelsen for tyrosinkinasedomæne-mutationer (B)
I tilfælde af dårlig compliance vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at der er behov at afdække bivirkninger samt andre mulig forklaring på manglende compliance (D)

15. Det vurderes på baggrund af ekspertkonsensus og praksiserfaring, at 2. generations TKIer (2G-TKI) kun inducerer dyb respons hos mindre end halvdelen af patienter med imatinib-resistens, og at allogen KMT kan overvejes, hvis 2. linjebehandlingen ikke er optimal (D)

16. Asciminib skal overvejes som tredjelinje TKI behandling ved manglende respons på første og andenlinje behandling eller som førstelinje 3. valg ved intolerance jf. nedenfor beskrevne kriterier for behandlingsskift.(A)

17. Ponatinib (3G-TKI) bør overvejes ved visse punktmutationer i BCR::ABL1 og ved resistens mod 2G-TKI, hvor videre behandling med imatinib ikke er relevant (B)

18. Specielle situationer (komorbiditet og graviditet) bør følge internationale anbefalinger og bør behandles på CML-ekspertniveau (B)

19. Behandling af patienter med avanceret CML (kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase) skal følge publicerede anbefalinger (ELN-European LeukemiaNet anbefalinger for behandling af CML) (B)

20. Indikationer for allogen KMT ved CML beskrives i anbefaling fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg (C)

21. Et forsøg på stop (seponering) af CML behandlingen kan overvejes, hvis en dyb molekylær respons af tilstrækkeligt lang varighed er opnået og følger ELN rekommandationer (B)

22. CML-patienter, som vælger at stoppe behandling, skal opfylde alle ELN kriterier og efterfølgende overholde aftaler om en tæt opfølgning (A)

Ad anbefaling 4 - 22

Litteratur og evidensgennemgang

Det store gennembrud i CML behandlingen skete med introduktionen af stoffet imatinib, der blev registreret i Danmark i 2001. Imatinib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI). Til gavn for patienter, hos hvem effekten af imatinib ikke var tilfredsstillende, eller hvor bivirkningerne var uacceptable, blev der udviklet 2. generations TKI behandlingerne med dasatinib og nilotinib, som blev registreret i hhv. 2005 og 2006, og bosutinib og ponatinib (3. generation TKI), som blev registreret i hhv. 2012 og 2014. Asciminib er indregistreret i 2023.

Dasatinib, nilotinib og bosutinib er blevet sammenlignet med imatinib med henblik på anvendelighed som 1. linjebehandling og er nu indregistreret til 1. linjebehandling af CML i kronisk fase.

Asciminib er indregisteret og godkendt af Medicinrådet til 3. linje-behandling af CML i kronisk fase, men der er senere gennemført studier i 1. og 2. linje-behandling.

Ponatinib er indregistreret til 3. linje-behandling af CML i kronisk fase eller til patienter med BCR::ABL1 tyrosinkinase domæne mutationen T315I.

Behandlingen med imatinib er for langt de flestes vedkommende effektivt og veltolereret. Bortset fra daglig medicinindtagelse og ambulante kontrolbesøg med blodprøver nogle få gange om året fører mange patienterne et næsten normalt liv. Nogle patienter har ikke bivirkninger, mens andre har bivirkninger i moderat omfang, og således oplever patienterne enten god eller acceptabel livskvalitet. (33)

Man regner med i dag, at langt de fleste patienter er nødt til at være i livslang medicinsk behandling. Behandlingen kan kun i enkelte tilfælde seponeres efter meget strikte kriterier. Der vil i mange år fremover være en tilvækst i antallet af kronisk behandlingskrævende patienter med denne sygdom.

Ved resistens/behandlingssvigt vil man gå over til 2. linje-behandling og muligvis højere linjer.

Skift ved resistens/behandlingssvigt eller intolerance sker under hensyntagen til det tidligere anvendte lægemiddel samt patientens evt. TKD-mutationer, komorbiditet og forventninger til compliance i relation til det enkelte TKI.

Det vil sige, at patienter, der ikke har resistens/behandlingssvigt, men som oplever intolerance i en sådan grad, at behandling må skiftes, vil blive skiftet fra 1. linje 1. valg til 1. linje 2. valg og nogle gange 1.linje 3. valg.

CML-patienter følges ambulant og de vil sjælden have behov for indlæggelse. Patienternes komorbiditeter vil have betydningen for valget af TKI-behandlingen.

Anbefalingerne fra nationale eller internationale eksperter (RADS, Medicinråd, ELN(9, 13), ESMO (10) og NCCN(11)) har dannet baggrunden for denne kliniske retningslinje. Nedenunder er beskrevet flere store randomiserede kontrollerede (RCT) fase III forsøg.

Tabel 2 - Oversigt RCT i førstelinje behandling (fase 3 studier):

Studie	Behandling	CCyR % (kumulativ)*	MMR %	OS %	Længste opfølgning (år)
IRIS (4) (imatinib vs. interferon+cytarabin)	Imatinib (n=553)	91 (10 år)	93 (10 år)	83 (10 år)	10
DASISION (14, 15) (dasatinib vs. imatinib)	Dasatinib(n=259) Imatinib (n=260)	86 (2 år) 82 (2 år)	76 (5 år) 64 (5 år)	91 (5 år) 90 (5 år)	5
ENESTnd (16-18) (imatinib vs. nilotinib – 2 doseringer)	Nilotinib 300 mg (n=282) Nilotinib 400 mg (n=281) Imatinib (n=283)	87 (2 år) 85 (2 år) 77 (2 år)	77 (6 år) 79 (6 år) 61 (6 år)	92 (6 år) 96 (6 år) 91 (6 år)	6
BFORE (19) (bosutinib vs. imatinib)	Bosutinib (n=268) Imatinib (n= 268)	83 (5 år) 76 (5 år)	74 (5 år) 65 (5 år)	94 (5 år) 94 (5 år)	5
ASC4FIRST (20) (asciminib vs. imatinib/dasatinib/nilotinib/bosutinib)	Asciminib (n=201) Andre TKI (n=204)	87 (48 uger)** 72 (1 48 uger)**	74 (96 uger) 52 (96 uger)	NA	15 mdr

*hos patienter, som fik lavet knoglemarvsundersøgelsen
** BCR::ABL1 transkript niveau < 1%
Det vurderes at alle ovennævnte studier har styrke A.

Sammenligninger af 2. generations TKI i 1. linje behandling af CML
Der foreligger ikke direkte sammenligninger for alle 2. generations TKI ved CML. Et nyligt japansk prospektivt randomiseret studie sammenlignede nilotinib og dasatinib hos 454 nydiagnosticerede patienter. De fandt ingen statistisk signifikante forskelle i forekomsten af early molecular response (EMR), komplet cytogenetisk respons (CCyR), major molecular response (MMR), deep molecular response (DMR), seponerings rater eller PFS og OS, hvilket tyder på, at begge lægemidler er lige effektive, når de anvendes i førstelinjebehandling (21).

Behandling af CML i kronisk fase
Initial behandling

A. Alment påvirkede patienter:

1. I tilfælde af viskositetsforstyrrelser (leukostase) indlægges patienten til hydrering og akut cytoreduktion.
2. Leukaferese er kun sjældent nødvendig, men kan overvejes i tilfælde af svær leukocytose kombineret med hovedpine (cerebrale symptomer), nedsat syn, lungeinfitrater eller priapisme.
3. Allopurinol - Dosis: 300 mg p.o./24 h., evt. 300 mg p.o./12. h. Samtidig skal der sikres adækvat hydrering af patienten (intravenøst væske).
4. Hydroxyurea - Initialdosis: 50 mg/kg/24 t. maks. 4 g per døgn. (500 mg kapsler).
5. Når diagnosen ”CML i kronisk fase” er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosinkinase hæmmer (TKI). I henhold til gældende rekommandationen fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig jf. anbefaling nr. 7. Patienten skal informeres om diagnose, rationale for behandling og bivirkninger til imatinib behandling (undtaget gravide kvinder, som ikke skal behandles med imatinib). Husk hepatitis og HIV status.

B. Alment upåvirkede patienter:

1. Allopurinol - Dosis: 300 mg p.o./24 h med adækvat hydrering af patienten (per os).
2. Hydroxyurea - Initialdosis: 0 – 3 gram/24 h. (500 mg kapsler). Dosering er afhængig af leukocyttal/trombocyttal.
3. Når diagnosen ”CML i kronisk fase” er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosin kinase inhibitorer (TKI). I henhold til gældende rekommandationen fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig jf. anbefaling nr. 7. Patienten skal informeres om diagnose, rationale for behandling og bivirkninger til imatinib behandling (undtaget gravide kvinder, som ikke skal behandles med imatinib). Husk hepatitis og HIV status.

Målet med behandlingen er først og fremmest at hindre sygdomsprogression og opretholde en god livskvalitet.

- Imatinib behandling: Tabletterne tages til et måltid med rigelig væske.

- Imatinib interaktioner: Patienterne skal advares mod indtagelse af grapefrugt og grapejuice. Imatinib kan interagere med stoffer, der metaboliseres af samme CYP450 3A4 isoenzymer. Paracetamol i høj dosis, antidepressiva, benzodiazepiner, betablokkere, calciumblokkere, warfarin, phenytoin, naturmedicin (perikon) m.fl bør undgås. Indtil videre er alvorlige interaktioner dog ikke rapporteret. Imatinib hæmmer CYP3A4 og øger AUC for simvastatin og atorvastatin (behandling med rosuvastatin vil være det første valg mod hyperkolesterolæmi pga. færre interaktioner eller i tilfælde af intolerancen overfor rosuvastatin, kan pravastatin være det andet valg).

- Imatinib bivirkninger (meget almindelige (> 10 %)): Træthed, Vægtøgning, Abdominalsmerter, Diarré, Dyspepsi, Kvalme, Opkastning, Væskeretention, Ødemer, Anæmi, Neutropeni, Trombocytopeni, Artralgi, Knoglesmerter, Muskelkramper, Myalgi, Hovedpine, Dermatitis, Hududslæt, Periorbitalt ødem.

Kontrol under behandling

I starten af behandlingen bør patientens blodprøver kontrolleres hver 2. uge de første 6 uger med hæmatologi og differentialtælling, P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, P-creatinin. Derudover ved fremmøde efter 1 månedsbehandling laves toksicitetsvurdering: almentilstand og bivirkninger, hæmatologiske kvantiteter, leukocytfraktioner, vægt og blodtryk (væskeretention). Der bør være ekstra opmærksomhed over for symptomer på hjerteinsufficiens. (B). Anbefalingen gælder også ved TKI skift.

Efter 6 uger reduceres blodprøvekontrollen til et 4 – 6 ugers interval, senere med 3 måneders interval (patienter i behandling med imatinib og en dyb molekylær respons, som beskrevet nedenunder, kan ses med 6-12 måneders interval med PCR analyse hver 6 måned).

Effekten af TKI vurderes på tre niveauer:

- Hæmatologisk remission
- Cytogenetisk remission
- Molekylær respons (vurderes på forskellige niveauer, markeret ved en numerisk værdi) (22).

De to sidstnævnte surrogatmarkører er specifikt udviklet netop til denne sygdom. Vores viden om de tre effektmåls betydning for prognosen er fortsat under udvikling.

Som tiden er gået, har molekylærbiologisk respons udviklet sig til den effektparameter, der anvendes mest, begrundet i logistiske årsager (færre knoglemarvsprøver, højere succesrater med henblik på opnået resultat) samt meget bedre følsomhed.

Kvantitativ PCR på perifert blod kontrolleres som regel hver 3. måned. I starten kan den kontrolleres hyppigt (hver 4 uge) mhp. at vurdere responsen på initialbehandlingen (initialt fald, i de første 3 måneder, i PCR niveauet er stærk prognostisk markør for ”treatment free remission”). Kraftig stigning i transkriptniveauet (konfirmeret), der ikke skyldes dårlig compliance, bør motivere knoglemarvsundersøgelse og specialundersøgelser for imatinib-resistens (tyrosinkinase domæne mutationsanalyse).

Patienter med en dyb molekylærbiologisk respons (mindst MR4 eller 0,01 % IS) og med en god compliance (patienter tager stabilt deres medicin), kan nøjes med at tage PCR hver 6. måned.

Sjældne eller atypiske *BCR-ABL1* transkripter, f.eks. e19a2, e19a3, e13a3 e14a3, kan måles med kvantitativ PCR på patologisk afdeling i Næstved.

Knoglemarvsundersøgelse: Knoglemarv med cytogenetisk undersøgelse udføres på diagnosetidspunktet.

Cytogenetisk undersøgelse bør gentages hos patienter med atypiske kromosomtranslokationer, sjældne eller atypiske *BCR-ABL1* transkripter, hvor der ikke findes en kvantitativ PCR, ved behandlingssvigt / TKI resistans (hvis MRD >1 % IS) for at udelukke yderligere kromosomafvigelse (ACA-additional chromosomal abnormalities), og i tilfælde af progression til blastfase (BP). Derudover anbefales cytogenetisk opfølgning ved kendt myelodysplasi ved debut, kendte yderligere

kromosomale abnormiteter (major route) eller kromosom 7 forandringer i Ph-negative celler ved debut. Monitorering med FISH kan være nødvendigt hos patienter med atypiske transkripter, hvor der ikke findes en kvantitativ PCR analyse.

Derudover er det vigtigt at udføre ekstra knoglemarvsundesøgelser hos de patienter, hvor den første cytogenetiske undersøgelse ikke er tilstrækkelig god kvalitet til en sikker vurdering (kun få metafase osv.).

Der kan kontrolleres fastende lipidstatus, blodsukker og HbA1c en gang om året hos alle CML-patienter i TKI behandling (ekstra opmærksomhed gælder patienter i nilotinib og ponatinib behandling). Det aftales med patienten om kontrol skal foregå hos egen læge. Egen læge informeres med forsendelse af journalkopi. I tilfælde af mulig hyperkolesterolæmi, bør man, især hos patienter der er i behandling med nilotinib/ponatinib, starte behandlingen i henhold til patientens kardiologiske risikofaktorer eller kontakte kardiologisk afdeling med henblik på videre opfølgning. Farmakologisk kolesterolsænkende behandling indledes med statiner, blandt hvilke rosuvastatin (eller pravastatin i tilfælde af intolerance overfor rosuvastatin) har en mindre grad af interaktioner med TKI'er end atorvastatin og simvastatin. Udviklingen af diabetes håndteres efter de sædvanlige retningslinjer. Hypertensio arterialis behandles også efter de sædvanlige retningslinjer. Derudover bør patienter i nilotinib/ponatinib behandling have målt deres ankel-brakiale indeks (ABI) ved mistanke om aterosklerose samt kontrolleret amylase en gang om året.

Vurdering af behandlingsrespons

Definitioner:

- Komplet hæmatologisk respons (CHR): Normalisering af hæmoglobin, leukocyttal, trombocyttal, differentialtælling og normalisering af miltstørrelse.

- Molekylær respons: Kvantitativ revers trankriptase PCR (RT-qPCR eller RT-ddPCR) for fusionstranskriptet BCR::ABL1 udtrykkes som mængden af mRNA transkript, normaliseret i forhold til en veldefineret ekstern standard. Resultatet af undersøgelsen besvares i procenter på IS (international skala), hvor man på forhånd har defineret en standardværdi (100 % IS). Det understreges, at udgangspunktet (100 % IS) ikke er den enkle patient diagnoseværdi, men gennemsnittet af en standardpopulation (30 patienter fra IRIS forsøg). På den måde skal resultaterne verden over kunne sammenlignes, og patienterne kan skifte mellem sygehusene.

Et niveau på 1/1000 af standardværdien for debutniveauet eller 0,1 % IS betegnes som et ”major molecular response” (MMR eller MR3 = 3 logs reduktion) og er forbundet med en overordentlig lille progressionsrisiko. Hvis der ikke kan påvises *BCR::ABL1* transkriptet i prøven, tyder det på en dyb molekylær respons, under forudsætningen, at analysens følsomhed er mindst 0,01% IS. Ved dårlig følsomhed skal analysen gentages.

Terminologi	$BCR::ABL1^{IS}$
Svarende til komplet cytogenetisk remission (CCyR) ≤1%	≤1%
Major molecular response (MMR eller MR3)	≤0.1%
4 log reduktion fra IRIS standardiserede baseline (MR4)	≤0.01%
4,5 log reduktion fra IRIS standardiserede baseline (MR4,5)	≤0.0032%
5 log reduction from the IRIS standardized baseline (MR5)	≤0.001%

- Cytogenetisk respons (G-banding cytogenetik, mindst 20 metafaser skal være undersøgt) er mindre brugt i dag og kan være blandt andet:

  Komplet cytogenetisk respons (CCyR): 0% Ph. pos. metafase.

  Partiel cytogenetisk respons (PCyR): 1-35 % Ph. pos. metafase.

Forløb og rekommandationer for behandling

Komplet hæmatologisk remission indtræder efter 1 – 2 måneders behandling. Cytogenetisk og molekylærbiologisk remission indtræder gradvis under de første 18 måneders behandling. Komplet cytogenetisk remission er hyppigt forekommende (75-82 % i IRIS forsøg).

I henhold til de nyeste anbefalinger (European LeukemiaNet eller ELN anbefalinger) for behandling af CML (13) klassificeres behandlingsrespons efter størrelse og tidspunkt fra diagnosen som:

1. Gunstig (Lav risiko for udvikling af resistens; behandlingsskift unødvendigt)
2. Advarsel (Mulig risiko for udvikling af resistens; behandlingsskift kan blive nødvendigt)
3. Ugunstig (Høj risiko for udvikling af resistens; behandlingsskift foretrækkes)

De nye anbefalinger er en ændring i forhold til ELN anbefalingerne fra 2020, hvor man har brugte andre, mere kontante udtryk. Udtrykkene 'optimal', 'advarsel' og 'svigt' er nu erstattet af 'gunstig' (behandlingsskift unødvendigt), 'advarsel' (behandlingsskift kan blive nødvendigt) og 'ugunstig' (behandlingsskift foretrækkes).

En række forskellige tilstand (højrisiko ACA, højrisiko ELTS score) betragtes desuden som ”advarsler”, som ikke i sig selv giver anledning til ændret behandlingsstrategi, men skærpet opmærksomhed omkring behandlingen. I skematisk form er anbefalingerne som følgende:

Tabel 2. Kriterierne for vurdering af respons på CML behandling (gælder for alle 1. linjebehandlinger og alle 2. linjebehandlinger) ifølge ELN guidelines(13). Værdierne i tabellen repræsenterer BCR-ABL1 transkriptniveau på den internationale skala (IS).

	Gunstig	Advarsel	Ugunstig
Diagnose	Ikke anvendelig	Højrisiko ACA, højrisiko ELTS score	Ikke anvendelig
3 måneder	≤10%	>10%	>10% hvis bekræftet inden 1–3 måneder
6 måneder	≤1%	>1–10%	>10%, bekræftet resistens
12 måneder	≤0.1%	>0.1–1%	>1% (1-10%, se på alder og komorbiditet)
Når som helst efter 12 måneder	≤0.1%	>0.1–1% Tab af ≤0.1% (MMR)[a]	>1%, tab af respons, resistans- mutationer, højrisiko ACA

For patienter, der stiler mod behandlingsophør (TFR), vil den optimale respons (på hvilke som helst) tidspunkt være BCR-ABL1 ≤ 0.01% (MR4).
Behandlingsskiftet kan overvejes, hvis MMR (MR3) ikke er opnået efter 36–48 måneder.

-ACA (additional chromosome abnormalities) yderligere kromosom afvigelse i Ph+ celler. Disse inkluderer major route: +8, en anden Ph-kromosom (+Ph), i(17q), +19 samt −7/7q-, 11q23, eller 3q26.2 afvigelser, og kompleks karyotype.
-ELTS-EUTOS long term survival score.
[a] Tab af MMR (BCR-ABL1 > 0.1%) angiver svigt efter behandlingsophør (TFR)

Behandlingsskift
Før behandlingsskiftet skal man sikre sig, at patienten tager medicinen som aftalt, samt at patienten ikke indtager anden medicin eller naturmedicin, som påvirker omsætning af imatinib eller andre TKIer.

Det er muligt at måle plasmakoncentrationen af imatinib i Bonkolab (Børneonkologisk Laboratorium) på Rigshospitalet i tilfælde af behandlingssvigt eller utilfredsstillende respons. Deres rekvisition kan findes på deres hjemmeside.

Førstelinjebehandlingen (imatinib eller en anden TKI) anvendes indtil, der opstår resistens/behandlingssvigt. Det vil sige, at patienter, der ikke har tegn på resistens/behandlingssvigt, men som oplever intolerance i en sådan grad, at behandling må skiftes, vil blive skiftet fra 1. linje 1. valg til 1. linje 2. valg.
Ved resistens/behandlingssvigt på 1. linje-behandling skal man gå over til 2. linje-behandling og muligvis højere linjer. Samtidig skal der gennemføres undersøgelse for mutationer i *BCR-ABL1* tyrosinkinase domæne og udføres knoglemarvundersøgelse.

Kriterier for skift af behandling*:*

Førstelinje-behandling gives kontinuerligt, indtil én af følgende situationer foreligger:

1. Der foreligger intolerance
2. Behandlingsresultatet svarer ikke til veldefinerede krav for respons i relation til behandlingsvarighed (se tabel 2)
3. Tidligere opnået remission mistes.

Ad 1. Patienterne kan have intolerance til TKI behandling i forskellige grader. Absolut kontraindikation mod fortsat behandling er ekstremt sjælden. Da der er tale om livslang og kontinuerlig behandling, bør det også respekteres, at én eller flere mere moderate bivirkninger kan udløse et skift til 2. linje-behandling. Der er også mulighed, at dosisreduktionen vil mindske bivirkninger. Det kan afprøves hos patienter, som har opnået mindst BCR::ABL1 ≤1% og kræver efterfølgende tæt monitorering i en periode. Selvom bivirkningsmønsteret for forskellige TKIer er ret ensartet, er der sjældent krydsintolerance. Anbefalingen er, at der ved de ambulante kontroller udføres en systematisk bivirkningsregistrering med gradering med henblik på ensartethed i behandling.

Non-hæmatologiske grad 3-bivirkninger, gentagne grad 2-bivirkninger trods energisk symptomatisk behandling samt multiple grad 1-bivirkninger trods energisk symptombehandling kan opfattes som intolerance.

Ad 2. Efter godkendelse af de mere potente 2. generations-TKIer til brug i 1. linje er kravene til respons blevet skærpet og er ens for imatinib, dasatinib, nilotinib og bosutinib. Der er i Danmark tradition for anvendelse af European Leukemia Nets reviderede kriterier (13), som i deres oprindelige form er validerede i en klinisk kontekst (1).

Ad 3. Der findes rimeligt validerede kriterier og anvisninger på nødvendig udredning, som kan vejlede med hensyn til behandlingsskift (23).

Ved sekundær resistens, der ikke skyldes mangelfuld compliance, skal sekundært præparatvalg vejledes af tyrosinkinase domæne mutationsundersøgelse.

Ved skift fra en TKI til et anden TKI skal patienten instrueres grundigt på ny bl.a. i forhold til ændrede administrationsrutiner, monitoreringsbehov, bivirkninger og opbevaringsforhold.

Advarsel og ugunstig effekt af TKI behandling

Ved tegn på advarsel og/eller ugunstig effekt jf. ELN anbefalinger vurderes først, om der fortsat er CML i kronisk fase eller der er sket en progression til en mere avanceret CML fase (se nedenfor), og dernæst om der er tegn på BCR::ABL1 tyrosinkinase domæne mutationer. Behandlingen kan, afhængig af komorbiditet, ændres til 2. generations tyrosinkinasehæmmer (2G-TKI).

Ved mutationer skiftes til anden tyrosinkinase inhibitor jf. anbefalingerne i litteraturen (13, 24, 25). Bemærk dog, at mutationen T315I er ekstremt resistent over for de aktuelt tilgængelige 1. og 2. generations tyrosinkinasehæmmere (hvis det er muligt skiftes til ponatinib og allogen knoglemarvstransplantation overvejes).

2. generations tyrosinkinase inhibitorer gives i flg. dosering:

- Dasatinib (Sprycel): 100 mg x 1
- Nilotinib (Tasigna): 400 mg x 2 (dog, som førstelinje behandling 300 mg x2)
- Bosutinib (Bosulif) 500 mg x 1 (dog, som førstelinje behandling 400 mg x 1)

1. Behandlingen med dasatinib kræver opmærksomhed på risikoen for pleuraeksudater og i sjældne tilfælde perikardieeksudater og pulmonal hypertension. Rtg. thorax bør overvejes forud for opstart af dasatinib behandling samt ved vejtrækningsgener under behandling. OBS. Pleuraeksudatet kan ses også for første gang efter flere år i dasatinib behandling og er rapporteret op til 30% kumulativt.

2. Behandlingen med nilotinib kræver compliance over for regler for faste, jævnfør indlægsseddel. Derudover er der observeret øget frekvens af kardiovaskulære hændelser sammenlignet med imatinib. Obs. Anamnese med diabetes mellitus, høj kardiovaskulær risiko eller pancreatitis taler imod nilotinib.

3. Behandlingen med bosutinib kræver optitrering og brug af loperamid mod diarré i starten af behandlingen. Behandlingen kan startes med 200 mg i 2 uger osv. Levertallene skal følges tæt i starten af behandlingen. ALAT stigning til grad 3 bør udløse seponering.

Hvis problemer med vedvarende cytopenier, på trods af diverse indsatser (TKI-skift, dosis reduktion) ikke kan løses, kan patienten være kandidat til allogen KMT.

Der er kun lille ikke-hæmatologisk krydstoksicitet mellem de forskellige TKIer.

For videre information henvises til European LeukemiaNet anbefalinger til håndtering og forebyggelse af hos CML-patienter, publiceret i Leukemia 2016 (9).

Opfølgning: Hæmatologi- og levertallene kontrolleres i opstartsfasen af en ny TKI behandling. EKG kontrol anbefales til overvågning af effekter på QTc-intervallet. S-kalium og S-Magnesium bør kontrolleres regelmæssigt, da hypokaliæmi eller hypomagnesæmi kan forekomme og øger risikoen for forlænget QTc-interval.

Dasatinib, nilotinib og bosutinib bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese på eller disposition for QTc-forlængelse, såsom signifikant hjertesygdom, for nylig oplevet hjerteanfald, hjertesvigt, ustabil angina pectoris eller signifikant bradykardi eller indtagelse af lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet.

Behandlingsrespons på 2. linje TKI behandling:

Behandlingsmålene for 1. og 2. linje behandling er ens, og responserne på 2. linjebehandling skal også vurderes efter de samme kriterier, som den 1. linjebehandling (Tabel 2).

Tredjelinje TKI behandling ved manglende respons eller 1. linje 3. valg ved intolerance jf. beskrevne kriterier for behandlingsskift:

Medicinrådets beslutningen vedr. asciminib (26):

Medicinrådet anbefaler asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Beslutningen er taget på baggrunden af dataene fra ASCEMBL forsøg. ASCEMBL forsøget er et fase 3 forsøg, hvor man har sammenlignet asciminib og bosutinib.

Det primære endemål var at sammenligne den molekylære respons (MMR eller MR3) i uge 24 for asciminib vs. bosutinib. I alt 233 patienter blev randomiseret til asciminib (n=157) eller bosutinib (n=76).

Median opfølgning var 14,9 måneder. MMR-raten i uge 24 var 25,5 % for asciminib og 13,2 % for bosutinib. Forskellen i MMR-frekvens mellem behandlingsarme, efter justering for MCyR ved baseline, var 12,2 % (95 % konfidensinterval, 2,19-22,30; 2-sidet P= 0,029). Færre grad 3 bivirkninger (50,6 % mod 60,5 %) og bivirkninger,der førte til seponering af behandlingen (5,8 % vs 21,1 %), forekom med asciminib end med bosutinib behandlingen (27).

For patienter, der er resistente over for deres 2. linje behandling, bør asciminib eller ponatinib være førstevalg, afhængigt af komorbiditeter og *BCR::ABL1*-mutationer. Begge er blevet afprøvet i fase I/II-studier med enkelt arm og har vist værdifulde responsrater.

Behandlingen med ponatinib er en CML-specialistopgave. Der er højere risiko for kardiovaskulære hændelse og derfor brug for strikt kontrol af risikofaktorer.

TKI behandling versus allogen knoglemarvstranplantation i anden eller tredjelinjebehandling

Der findes ingen studier, som fremadrettet sammenligner resultaterne mellem allo-KMT og 2. eller 3. generations TKIer i denne situation. Ved svigt eller intolerance for førstelinjebehandlingen anbefales først at prøve 2G-TKI behandling med monitorering, som angivet i Tabel 2, da chancen for god effekt er betydelig. Familiedonorsituationen bør afklares allerede ved behov for 2. linje behandling hos patienter med resistens mod 1. linje TKI. Patienter, hvis respons er "gunstigt" behandles med 2G-TKI videre, mens patienter med respons klassificeret som "ugunstig" eller "advarsel" diskuteres i forhold til allo-SCT vs. asciminib/ponatinib behandling.

TKI behandling efter svigt af flere linjer behandling

Ved svigt af flere linjer TKI behandling og uden muligheden for allo-KMT, kan man stadigvæk fortsætte konservativ behandling. Der bruges en af TKI-erne indtil tab af hæmatologisk remission. Ved tab af hæmatologisk remission kan man stadigvæk vælge at fortsætte TKI behandling i kombinationen

med hydroxyurea eller busulfan med eller uden thioguanin. Senere anvendelse af imatinib kan være indiceret, hvis pausen har været mere end ca. 6 måneder. Man vil dog ikke forvente mere end hæmatologisk respons.

Specielle situationer (udtalt komorbiditet og graviditet)

Komorbiditet:

De individuelle farmakologiske og kliniske egenskaber for de fire førstelinjes præparater medfører, at der for visse mindre patientgrupper er individuelle hensyn, f.eks. forskellige relative kontraindikationer og komorbiditet, der skal tages hensyn til.

Komorbiditet har for et mindre antal patienter så stor betydning, at visse af stofferne er uegnede. Det gælder patienter med stor kardiovaskulær risiko (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens) taler imod nilotinib. Svær KOL, lungesygdom og pleuraexudater taler imod dasatinib. Svært behandlelig diabetes mellitus samt tidligere pankreatit taler imod nilotinib.

Dette er også i overensstemmelse med internationale anbefalinger.

Graviditet og amning:

Mænd, der planlægger faderskab, behøver ikke at afbryde behandlingen med imatinib eller 2GTKI (13).

Kvinder, der planlægger moderskab eller er allerede gravide, skal have lavet individuelle planer. Det henvises til de nyeste ELN guidelines (7).

Generelt kan nævnes: TKIer er teratogene, embryotoksiske og genfindes i brystmælk hos kvinder. Derfor er TKIer kontraindiceret under første trimester (første 16. uger af graviditet) og ved amning, og TKI behandling afbrydes lige så snart graviditeten er bekræftet, og der skal tilbydes rådgivning. Leukaferesen og interferonbehandlingen kan være alternative behandlinger under graviditeten. Enkelte patienter har gennemført graviditet efter at imatinib er blevet seponeret. Velinformerede patienter med god respons på TKI (mindst MR3, optimalt MR4 i 2 år) kan være kandidater til behandlingsophør og efterfølgende graviditetsforsøg. Dette bør nøje diskuteres med erfarne CML kolleger. Der er også nødvendigt at etablere et tæt samarbejde med obstetrikerne.

Definition af CML i kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase

Ifølge seneste WHO definition er højrisiko egenskaber forekomst af 10-19 % blaster i knoglemarven eller perifert blod, ≥ 20 % basofile i perifert blod og/eller ACA (additional chromosome abnormalities) - yderligere kromosom afvigelse i Ph+ celler. Disse inkluderer major route: +8, en anden Ph-kromosom (+Ph), isokromosom 17q, +19, +21 samt −7/7q-, eller 3q26.2 afvigelser, og kompleks karyotype på diagnose tidspunkter eller udvikling af ACA, *BCR::ABL1* kinase domæne mutationer samt behandlingssvigt eller tab af respons under behandling.
Blastfasen er defineret som fund af ≥ 20 % myeloblaster i perifert blod eller knoglemarven eller fund af ekstramedulær blastproliferation eller fund af lymfoblaster i perifert blod eller knoglemarven (selvom < 10 %)

Behandling af patienter med CML i kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase (BC)) skal følge publicerede anbefalinger (European LeukemiaNet eller ELN anbefalinger for behandling af CML (13) (B).

Det anbefales at gennemføre tyrosinkinase domæne mutationsanalyse ved debut hos disse patienter.

Desuden er der andre advarselstegn under TKI behandling, som kunne peger på progression:

1. Vedvarende eller stigende antal hvide blodlegeme (>10 mia/L), uden respons på behandlingen
2. Vedvarende eller tiltagende splenomegali, uden respons på behandlingen
3. Vedvarende trombocytose(>1000 mia/L), uden respons på behandlingen
4. Vedvarende trombocytopeni (<100 mia/L), uafhængig af behandlingen

(NB! Isoleret cytogenetisk progression har en væsentlig bedre prognose end "klinisk" acceleration)

5. Enhver klonal kromosomal abnormitet i Ph+ -celler, der opstår under behandlingen.

Udover anførte har man indført en ny gruppe af kriterier "Midlertidig respons til TKI behandling kriterier":

1. Hæmatologisk svigt (eller manglende hæmatologisk respons) under første TKI behandlingen
2. Enhver hæmatologisk, cytogenetisk eller molekylær tegn på svigt på to fortløbende TKI behandlinger
3. Forekomst af to eller flere *BCR::ABL1* mutationer i løbet af TKI behandlingen

OBS. I mange tidligere studier er der brugt European Leukemianet (ELN) kriterier, som blandt andet har anderledes grænseværdier for antallet af blaster.

Diagnostisk udredning: Som primær udredning, specielt inklusiv immunfænotype, samt supplerende undersøgelse for mutationer i tyrosinkinase domæne.

Behandling af CML i kroniske fase med højrisiko egenskaber:
CML kan debutere i kronisk fase med højrisiko egenskaber fase eller blastkrise i ca. 5 % af tilfældende, uden påviselig kronisk fase (28). Overgang til kronisk fase med højrisiko egenskaber må mistænkes, hvis patienten mister komplet hæmatologisk remission. Mistanken bør motivere knoglemarvsundersøgelse. I det svenske CML register har man set, at ca. 5% af CML-patienter i kronisk fase transformerer til CML med højrisiko egenskaber eller BC i løbet af de første 3-5 års behandling. I 50-60% af tilfældene er blasttransformationen myeloid og i 20-30% lymfatisk. De resterende har en blandet eller udifferentieret immunfænotype.

Patienterne med sygdomsprogression til CML med højrisiko egenskaber under TKI behandlingen har dårligere prognose end de patienter med nyopdaget CML i CML med højrisiko egenskaber.

Behandling:

Nyopdagede patienter med CML med højrisiko egenskaber behandles som CML i kronisk fase, men responset på behandlingen kontrolleres oftere og behandlingen skiftes hurtigere ved utilstrækkelig respons.

Behandlingen af patienter, som udvikler CML med højrisiko egenskaber under TKI behandling er afhængig af patientens alder og almentilstand, tidligere TKI behandling og mutationsstatus, samt sygdomsprogressionshastighed.

Yngre patienter i god almentilstand vurderes med henblik på allogen stamcelletransplantation (konventionel eller mini-). Forudsætningen herfor er opnåelse af 2. kroniske fase. Dette søges opnået ved:

a) 2. generations tyrosinkinase inhibitor

- Dasatinib 70 mg x 2 (evt. 100 mg x 1) hos patienter uden påviselig tyrosinkinase domæne mutationer eller TKI behandling efter mutationsstatus (T315I kræver ponatinib behandling)

(yderligere muligheder nilotinib 400 mg x 2 daglig, bosutinib 500 mg daglig eller asciminib 40 mg x 2 daglig).

b) eventuel eksperimentel behandling eller intensiv kombinationskemoterapi som ved akut myeloid leukæmi hos patienter med manglende effekt af TKI behandling.

Mulighederne for en allogen stamcelletransplantation bør overvejes hos alle patienter med CML med højrisiko egenskaber, som ikke reagerer hurtigt på behandling med TKI. Responset på behandlingen skal evalueres cytogenetisk og molekylært efter 1. og 3. måned.

Patienter, der ikke er kandidater til ovenstående, kan behandles med:

- Hydroxyurea, hvis ekspositionen herfor har været beskeden.
- Busulfan 2 mg x 1 dagl. + Thioguanin 80 mg dagl. 5 dage per uge. Kontrolleres initialt ugentlig, med justering af antallet af behandlingsdage per uge. NB! Busulfan kan give langvarig myelosuppression.
- Busulfan kontinuerligt, initialt 6 mg, pauseres ved leukocyttal under 20 mia/l.

Blastkrise af CML

CML kan debutere i blastkrisen. I slutstadiet af CML, som i dag ses meget sjælden, udvikles blastkrise. Denne er oftest præget af svær hypermetabolisme, (knogle)smerter, knoglemarvsinsufficiens, splenomegali og kemoterapiresistens.

Kriterier for blastkrise:

Én af følgende:

1. Antallet af myeloblaster i blod eller marv overstiger 20 %
2. Forekomst af ekstramedullær blastisk klorom/myeloid sarkom
3. Forekomst af en signifikant lymfoblastpopulation (selvom < 10 %)

Diagnostisk udredning:
Undersøgelsesprogrammet består af knoglemarvsundersøgelsen og mutationsanalyse. CT eller PET/CT scanning samt lumbalpunktur kan overvejes, hvis der er mistanke om ekstramedulær sygdom i myeloid blastkrise og er obligatoriske i lymfoid blastkrise.

Behandling af CML blastkrise:
Behandlingen af patienter i CML blastkrise retter sig efter blastcellernes immunfænotype og efter patientens alder, almentilstand og komorbiditet.

- Myeloid blastkrise behandles efter samme retningslinjer som AML i kombination med TKI behandling efter mutationsstatus. Hvis patienten kan tåle intensiv kemobehandling, kan FLAG-Ida regime med ponatinib opstartes (29).

- Lymfoblastær krise behandles som Philadelphia positiv ALL, modificeret efter alder, almentilstand og donortilgængelighed. TKI behandlingen tillægges kemoterapien, afhængig af mutationsstatus. Hvis man ikke har påvist tyrosinkinase domæne mutationer, vælges dasatinib 100 mg daglig ellers rettes behandling efter mutationsstatus. FLAG-Ida regime med ponatinib kan være alternativ eller rescue behandling hos dem, som kan tåle intensiv kemobehandling (29).

Allogen knoglemarvstransplantation (alloKMT):

Indikation for alloKMT ved CML fremgår af anbefaling fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg (30). Materialet opdateres regelmæssigt. For voksne patienter med CML er alloKMT som regel 3. eller 4. linje-behandling (gælder en lille gruppe af patienter), og forudsætningerne for alloKMT skal være opfyldt med hensyn til identificeret donor og komorbiditet. Dansk praksis følger anbefaling fra European Leukemia Net (13, 30) og iht. kriterier for:

<u>CML, 1. kroniske fase:</u>

1. Resistens over for 2 eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI)
2. Svær cytopeni under flere TKIer
3. Kan overvejes ved svær intolerance over for samtlige TKIer

<u>CML, kronisk fase efter blastkrise:</u>

Den vigtigste indikation for allo-HCT ved CML er CML i 2. kroniske fase (altså efter forudgående blastkrise) og patienter i kronisk fase efter sygdomsdebut i blastkrise.

Patienter i 1. kronisk fase, som har udviklet *BCR::ABL1* tyrosinkinasedomæne mutationen T315I, kan enten behandles med ponatinib eller henvises til allogen knoglemarvstransplantation. Patienter med kromosom 7 forandringer i den Ph-negative klon antages at have forøget risiko for AML.

Ganske få patienter er vidtgående intolerante over for alle TKI. Patienter kan behandles med TKI indtil konditionering.

Efter knoglemarvsregeneration kan behandlingen eventuelt genoptages, specielt hvis man ønsker at have bedre sygdomskontrol indtil allo-reaktivitet er fuldt etableret. Allogen HCT-behandlede CML-patienter bør monitoreres molekylært og ved konfirmeret molekylært recidiv overvejes TKI skift eller DLI.

Vævstypeundersøgelse anbefales:

i. På diagnosetidspunkt ved CML med højrisiko egenskaber (blandt søskende);

ii. Ved skifte fra 1. valgs-behandling pga. resistens (blandt søskende);

iii. Ved resistens for 2. generations TKI (blandt søskende, hvis ikke udført tidligere) samt overveje ubeslægtet donorsøgning og alloKMT;

iv. Ved progression til CML med højrisiko egenskaber eller BP, uanset tidspunkt i CML-forløb, blandt søskende inklusiv ubeslægtet donorsøgning ved behov, når allogen KMT overvejes

Opfølgningsplan for stabile CML patienter

- Patienter, som er i stabil TKI behandling kontrolleres med blodprøver inkl. PCR hver 3. måned indtil opnåelse af MMR (MR3).
- Efter opnåelse af MMR (MR3) kan kontrolintervaller for blodprøver inkl. PCR hos patienter, som tåler behandling uden væsentlige bivirkninger og har god compliance, gradvist øges til hver 6. måned.
- Patienterne, som har opnået en dyb remission på en stationær TKI behandling (samme præparat og samme dosis) og samtidig tåler TKI behandling uden væsentlige bivirkninger, kan ses efter individuel plan (f. eks. en gang om året i ambulatorium/videokonsultation/telefon konsultation). Blodprøvekontrol kan bookes hver 3. eller 6. måned med PCR undersøgelse hver 6. måned som telefon konsultation i få mere komplekse tilfælde eller hos de fleste patienter som ”selvkontrol” eller ”telefon ved ændringer”, hvor patienten kun kontaktes ved behov.

- Det gælder andre regler i tilfælde af behandlingsstop (beskrevet nedenunder)

TKI behandlingsophør (TFR-treatment-free remission)

En betydelig andel af patienterne opnår en dyb molekylær remission (DMR), som er defineret med *BCR::ABL1* niveauer af MR4 og MR4.5 på IS skala med de velkendte TKI'er. Gennem de sidste femten år er der publiceret resultater af flere forsøg med over flere tusind deltagende patienter, som bekræfter, at et forsøg på seponering af CML behandlingen er sikkert og kan overvejes, hvis en dyb molekylær remission af tilstrækkelig lang varigheden er opnået (31-33). I disse forsøg er der kun observeret et par isolerede tilfælde af progression til et mere avanceret stadium af sygdommen, og sammenhængen med behandlingstoppet er ikke helt klar. Resultaterne af flere forsøg viser et relativt ens resultat, at omkring 40-50 % af patienter som stoppede med behandling, efter bestemte kriterier var opfyldt, kunne være langvarigt medicinfri. Mere end 80 % af tilbagefaldene sker inden for de første 6-8 måneder. Der er også beskrevet meget sene tilbagefaldene, men de udvikler sig typisk over længere tid. Tab af MMR eller MR3 er typisk brugt som kriterium for genoptagelse af CML behandling. Patienten kan igen bruge den samme TKI, som var brugt før behandlingsophør. Enkelte patienters PCR kan vedvarende befinde sig mellem MR3 og MR4, og dette skal ikke nødvendigvis udløse genoptagelse af CML behandlingen. Omkring 90–95% af patienterne, der oplever molekylært tilbagefald (relaps), genvinder deres oprindelige molekylære niveau efter genstart af TKI behandling.

Få af de mange tusinde patienter i TFR-forsøg havde uønskede komplikationer: 6 tilfælde af pludselig blastkrise i TFR-sammenhæng blev rapporteret fra Frankrig. Risikoen for blastkrise i denne situation blev estimeret til ≤0,1%.

Sent tab af MMR er blevet rapporteret hos op til 14% af patienterne mere end 2 år efter ophør, således at langtidsovervågning anbefales. Det er værd at bemærke, at der er set forskellige hastigheder ved tidlige (hurtige) tilbagefald versus sene (langsomme) tilbagefald.

Nogle patienter, der ellers er berettigede til behandlingsstopforsøg, foretrækker at fortsætte behandlingen, og det er vigtigt, at klinikerne diskuterer de tilgængelige data med patienterne, før et forsøg påbegyndes. Patienterne skal informeres om risikoen for polymyalgia-lignende syndrom eller muskulær- og ledsmerter i starten af behandlingsophør. Det ses hos op til 30 % af patienterne og er typisk af kortere varighed. Kun enkelte patienter behøver smertestillende medicin og/eller prednisolon behandling.

Behandlingsophøret er en mulighed, som kan tilbydes de patienter, som er motiverede og forstår kravene til et behandlingsophør, efter en god diskussion om fordele og ulemper, inklusiv de psykologiske konsekvenser af et behandlingsophør.

Data om livskvalitet genereret i EuroSKI-studiet viste også, at yngre patienter (defineret som <60 år på tidspunktet for behandlingsophør) havde større gavn af behandlingsophør end ældre patienter (34).

Det er muligt at igen stoppe TKI-behandling hos patienter, der ikke blev medicinfri efter første forsøg, selvom der er begrænsede data tilgængelige til at beslutte, hvor længe TKI-behandlingen skal gives, før den andet stopforsøg.

Krav til seponering af tyrosinkinasehæmmer behandling ifølge ELN 2025 (13):

1. *Obligatorisk:*

- CML kun i første kronisk fase (data mangler for andre situationer)
- Motiveret patient med god kommunikation
- Adgang til kvantitativ PCR af høj kvalitet ved hjælp af International Skala (IS) med hurtig tilbagemelding af PCR-testresultater. I tilfælde af atypiske transkripter skal der være adgang til laboratorier med en høj kvantificeringsstandard.
- Patientens samtykke til hyppigere PCR monitorering efter behandlingsophør.

2. *Minimal krav (stopforsøget er tilladt):*

- Førstelinjebehandling eller andenlinjebehandling, hvis årsagerne til skift var intolerance eller resistens på grund af en mutation, der er følsom over for en anden TKI.
- Typiske e13a2- eller e14a2 (b2a2 eller b3a2) *BCR::ABL1*-transkripter. I tilfælde af atypiske transkripter skal der være adgang til laboratorier med en høj kvantificeringsstandard.
- TKI-behandlingens varighed > 5 år (> 4 år for 2GTKI)
- Varighed af dyb molekylær remission (DMR) (MR4 eller bedre) > 2 år

3. *Optimal (stopforsøget anbefales overvejet og drøftet med patienten):*

- TKI-behandlingens varighed > 5 år
- Varighed af DMR > 3 år, hvis MR4
- Varighed af DMR > 2 år, hvis MR4.5

4. *Procedurer efter stopforsøget:*
   Hyppigere molekylær monitorering indebærer monitorering hver 6-8 uger de første 6 måneder, hver 2. måned i måned nr. 6–12 og derefter hver 3-6. måned.
   Genoptag TKI-behandling, hvis MMR er tabt.

Hvis TKI-behandling genoptages, skal der overvåges hver 4.-6. uge, indtil MMR er genvundet, og derefter hver 3. måned, indtil MR4 er genvundet.

Patientværdier og –præferencer

De fleste patienter foretrækker ovenstående behandling. Der foreligger ikke evidens, som undersøger patient værdier- og præferencer på området.

Rationale

Behandlingen med TKIer har dramatisk forbedret prognosen for de fleste CML-patienter (tabel 1), og der findes ingen gode alternativer til denne behandling. Selvom det er den eneste potentielt kurative behandling, anvendes allogen KMT i dag kun til meget få patienter pga. risikoen for komplikationer under behandling og efter behandling med væsentlig livslang morbiditet og mortalitet.

Der er i anbefalingerne lagt vægt på at anbefale de behandlinger, der foreligger bedst evidens for, og samtidig vælge de behandlinger, der er velkendte for hæmatologiske læger i hele landet, som led i CML behandlingen, hvorfor håndtering af behandling og bivirkninger er velkendte for klinikerne.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 4-22 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er behov for vedværende efteruddannelsen af nyt personale (læger, sygeplejerske og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og videre udvikling af behandlingen. Patienterne skal opfordres til at deltage i protokoller.

Rehabilitering

23. I lyset af, at CML sygdom kræver livslangbehandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområde (B)

24. Vedvarende bivirkninger til TKI behandling bør drøftes med jævnlig mellemrum med patienten (B)

25. Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)

Ad anbefaling 23-25

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ikke meget evidens på området. Der findes meget få studier vedrørende langvarig tolerance af forskellige TKI behandlinger. Der findes heller ikke mange studier vedrørende langvarige ikke-medicinske effekter af TKI behandling. Der er publiceret review som beskriver de muligheder, som klinikkerne har at hjælpe patienter med langvarig bivirkninger (35).

Sociale indsatser i rehabilitering
I starten af behandlingen er det altid anbefalelsesværdig at optage en god social anamnese og skabe en forståelse for patientens hverdagsudfordringer. På den måde vil lægen være i stand til at skabe et godt samarbejde, så patienten er villig til at tage sin medicin hver dag samt acceptere TKI behandlingen trods mulige bivirkninger (compliance eller adherance til behandling).

Selv en velbehandlet patient med CML (bedømt ud fra molekylærrespons) kan have nedsat livskvalitet. Patienten skal tage sin medicin hver dag og skal leve med de bivirkninger, som opstår under behandlingen. I begyndelsen af TKI behandlingen er det ikke acceptabelt at holde ”medicinfri weekender” eller ”medicinfri ferie”. Selvom der ikke findes klare anbefalinger på området, vil der være plads til ”medicinfri weekender” hos patienten i dybmolekylærrespons (MR4 eller bedre) efter en klar aftale med deres læge og med fast monitorering (PCR undersøgelse udføres mindst hver 3. måned). Nogle bivirkninger er fælles, mens andre er TKI specifikke. Det er altid en god idé, at lægen i samråd med patienten jævnligt diskuterer bivirkninger og ved meget generende bivirkninger overvejer dosisreduktion eller skift af TKI behandling.

Efter den akutte fase af behandlingen kan afdelingens socialrådgiver rådgive den erhvervsaktive patient vedrørende mulighederne for fortsat tilknytning til arbejdsmarkedet.

Psykologiske indsatser i rehabilitering
Psykologisk rummer forløbene hos CML patienten flere udfordringer. I begyndelsen er det uvist for patienten og lægen, hvor alvorligt sygdommen er (Er det akut eller kronisk leukæmi? Hvilken fase af CML er patienten i? Behandlingsrespons?). Senere vil der være behov for, at patienten tilpasser sig til et liv med kronisk sygdom. Lægen skal drøfte disse udfordringer med patienten og vurdere behovet for ekstern hjælp (psykologbistand).

Patientværdier og –præferencer

Det forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i at få yderligere hjælp udover medicinsk indsats. Dette baseres på de kliniske erfaringer.

Rationale

Det vurderes vigtigt, at CML-patienterne får tilbud om hjælp til at bevare en god livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 23-25 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Dansk Database for Kroniske Myelo-proliferative Neoplasier. Årsrapport 2019. 2020.
2. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. J Clin Oncol. 2011;29(18):2514-20.
3. Corm S, Roche L, Micol JB, Coiteux V, Bossard N, Nicolini FE, et al. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: a population study. Blood. 2011;118(16):4331-7.
4. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917-27.
5. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer. 2012;118(12):3123-7.
6. 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.
7. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(8):1797-813.
8. European Leukemia Net. European Leukemia Net (ELN) website [Available from: https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html.
9. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, Garcia-Gutierrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016;30(8):1648-71.
10. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.
11. National Comprehensive Cancer Network. National, Comprehensive Cancer Network website [Available from: www.nccn.org.
12. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia. 2012;26(10):2197-203.
13. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-84.
14. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2012;119(5):1123-9.
15. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333-40.
16. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol. 2011;12(9):841-51.
17. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5):1044-54.
18. Hughes, al. e. Efficacy and safety og nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: 6-Year follow-up of ENESTnd. Abstract P228 EHA. 2016.

19. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2018;36(3):231-7.
20. Cortes JE, Hughes TP, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, et al. Asciminib Demonstrates Superior Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in the ASC4FIRST Trial. Blood. 2025.
21. Matsumura I, Ohtake S, Atsuta Y, Kurata M, Minami Y, Takahashi N, et al. Nilotinib vs dasatinib in achieving MR4.5 for de novo chronic myeloid leukemia: the randomized JALSG CML212 study. Blood Adv. 2024;8(20):5237-47.
22. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37(11):2150-67.
23. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol. 2008;26(20):3358-63.
24. Ernst T, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: clinical impact of BCR-ABL1 mutations and other lesions associated with disease progression. Semin Oncol. 2012;39(1):58-66.
25. Radaelli S, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2012.
26. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. asciminib til behandling af kronisk myeloid leukæmi. Dampfærgevej 21-23, 3. sal 2100 København Ø: Medicinrådet; 2023.
27. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021;138(21):2031-41.
28. Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition, WHO Press. 2017.
29. Copland M, Slade D, McIlroy G, Horne G, Byrne JL, Rothwell K, et al. Ponatinib with fludarabine, cytarabine, idarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor chemotherapy for patients with blast-phase chronic myeloid leukaemia (MATCHPOINT): a single-arm, multicentre, phase 1/2 trial. Lancet Haematol. 2022;9(2):e121-e32.
30. Dansk Hæmatologisk Selskab. Dansk Hæmatologisk Selskabs website: Vejledninger [Available from: http://hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/diverse-vejledninger.
31. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(3):298-305.
32. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, Piazza R, Gambacorti-Passerini C, Grandi AM, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;77:48-56.
33. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018;19(6):747-57.
34. Efficace F, Mahon FX, Richter J, Piciocchi A, Cipriani M, Nicolini FE, et al. Health-related quality of life and symptoms of chronic myeloid leukemia patients after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: results from the EURO-SKI Trial. Leukemia. 2024;38(8):1722-30.
35. Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Garcia-Gutiérrez V, Deininger MW, Cortes JE. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. Blood Rev. 2022;56:100968.
36. Fagudvalg for Medicinsk Behandling af Kronisk Myeloid Leukæmi. Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML). Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016.
37. Ernst P, Lohse C, Lauseker M, Geißler J, le Coutre P, Brümmendorf TH, et al. Treatment expectations and goals among patients with chronic myeloid leukemia in Germany: a patient-centered perspective. Leukemia. 2026;40(1):29-36.

6. Metode

Litteratursøgning

Behandlingsanbefalingerne i denne retningslinje er udarbejdet på baggrund af ”RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)" (36) fra 2016, hvor man har brugt en søgestreng, som præsenteres i bilag 2. Herudover er der suppleret med en opdateret søgning med en identisk søgestreng for perioden 1.jan. 2016-1.nov. 2020 i version 1.0, suppleret for perioden 1.nov. 2020-1. sep. 2024 i version 2.0 og yderligere suppleret for perioden 1. september 2024-1. oktober 2025 i version 3.0. Der er søgt i PubMed databasen.
Yderligere relevante referencer er tilføjet efter manuel søgning.

Flere af anbefalingerne er adapteret fra European LeukemiaNet 2025 anbefalinger for behandling af CML (7). De anbefalinger er skrevet af verdens førende eksperter inden for CML diagnostik og behandling og er publiceret i april 2025 i Leukemia.

Litteraturgennemgang

De inkluderede studier er vurderet med udgangspunkt i vejledninger fra Sundhedsvæsenets kvalitetsinstituts funktion for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, herunder ud fra Oxford levels of evidence.
Litteraturen er gennemgået af forfatteren af retningslinjen og faglig godkendt af DSKMS bestyrelsen. Der er lagt vægt på de store randomiserede kontrollerede fase III studier. Overlevelsen (OS) og surrogatmarkører (CCyR og MMR) er brugt i denne kliniske retningslinje til at beskrive outcomes i studier.

Retningslinjefunktionen beskriver grundlag og evt. evidens for de svar og data, som præsenteres i evidensgrundlaget om sundhedsøkonomiske konsekvenser, og henviser til den udarbejdede analyse.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af forfatteren og efterfølgende sendt til vurdering i DSKMS bestyrelsen. Udkastet er accepteret af DSKMS bestyrelse.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Der er i de nye anbefalinger reduceret antallet af knoglemarvsundersøgelser, som tidligere var lavet efter 3, 6 og 12 måneder behandling hos alle patienter, som del af standardrutine.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG’ere. Der er planer at involvere patientrepræsentanter i udarbejdelse af næste opdatering.

Der er nylig publiceret artikel om de erfaringer CML patienter har i Tyskland. Resultaterne kan anses sammenlignelig med den danske patientpopulation og kontekst i studiet af Ernst et al., “*Treatment expectations and goals among patients with chronic myeloid leukemia in Germany: a patient-centered perspective*. Leukemia. (2026) Jan;40(1):29-36 (37).

Høring

Den kliniske retningslinje har været til høring i DSKMS bestyrelsen. Udkast til retningslinje er sendt til bestyrelsen, som har kommenteret på udkastet. Derefter er der afholdt et videomøde, hvor flere emner er diskuteret. Der er opnået konsensus.

Godkendelse

Faglig godkendelse

DSKMS bestyrelsen har faglig godkendt retningslinjen den 25. november 2025.

Administrativ godkendelse

16-04 20206 af retningslinjefunktionen i SundK

Behov for yderligere forskning

Der foregår forskning i nye lægemidler (TKIer) samt yderligere forskning i livskvalitet hos patienter med CML.

Forfattere og habilitet

Denne retningslinje er udarbejdet af overlægen Andreja Dimitrijevic på vegne af DSKMS (Dansk selskab for kroniske myeloide sygdomme) bestyrelsen, som af en del af HæmDMCG.

- Andreja Dimitrijevic, overlæge, Hæmatologisk afdeling X, Odense Universitetshospital

Forfatterens habilitetserklæring kan findes på Medicinråds hjemmeside samt på Lægemiddelstyrelsen hjemmeside.

Ingen interessekonflikter.

Plan for opdatering

Forfatteren vil være tovholder på en opdatering i slutningen af 2027 med planen om publicering den 1.december 2027. Der er planlagt opdateret litteratursøgning for hele område og gennemgang af evidens.

Forfatteren af den aktuelle retningslinje i samarbejde med DSKMS bestyrelsen vil være ansvarlige for opdatering.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Danske Database for Kroniske Myeloproliferative Neoplasier database i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Forslag til monitorering:

Anbefaling nr. 20. Anfør kort begrundelse for forslaget.

Der arbejdes sammen med bestyrelsen i Dansk Database for Kroniske Myeloproliferative Neoplasier at afklare tekniske muligheder for, at behandlingsstopforsøgene registreres og efterfølgende følges op. Der anbefales, at overlevelsen for CML patienter fortsat monitoreres.

8. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring** *Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor*
Titel	Kronisk myeloid leukæmi, *BCR::ABL1*-positiv (CML)
Anbefalinger	Der henvises til ” 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia” *Apperley, Jane F et al. “2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia.” Leukemia vol. 39,8 (2025): 1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w*
Litteratur- og evidensgennemgang	Der er gennemført ny litteraturgennemgang.
Bemærkninger og overvejelser	Der er flere ændringer i baggrundsteksten.
Referencer	Referencelisten er opdateret.
Litteratursøgning	Der er suppleret med en opdateret søgning med en identisk søgestreng (version 1.0) for perioden 1.september 2024-1. oktober 2025. Desuden er der inkluderet yderligere anbefalinger. Yderligere relevante referencer er tilføjet.

Bilag 2 – Søgestrategi

("leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"[MeSH Terms] OR "chronic myeloid leukemia"[tiab] OR "chronic myelogenous leukemia"[tiab] NOT "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) AND ("Clinical Trial, Phase II"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV"[Publication Type] OR "MetaAnalysis"[Publication Type] OR "Observational Study"[Publication Type] NOT "Case Reports"[Publication Type] NOT "Editorial"[Publication Type])

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.